

Radiologinis hipofizės įvertinimas esant PROP-1 geno mutacijai

Natalija Tkačenko, Danutė Lašienė¹, Silvija Jakštienė², Algidas Basevičius², Rasa Verkauskienė
Kauno medicinos universiteto Endokrinologijos klinika, ¹Endokrinologijos institutas, ²Radiologijos klinika

Raktažodžiai: hipopituitarizmas, augimo hormono stygius, PROP-1 geno mutacija.

Santrauka. PROP-1 geno mutacija yra dažniausia genetiškai determinuoto dauginio hipopituitarizmo priežastis. PROP-1 geno mutacija pažeidžia daugumos adenohipofizės hormonų sintezę, todėl būna beveik visų endokrininių ašių pažeidimas.

Tyrimo tikslas – įvertinti radiologinius hipofizės pokyčius esant PROP-1 geno mutacijai. Atlikus spiralinės kompiuterinės tomografijos tyrimą arba magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą, penkiems iš dvylikos pacientų, kuriems nustatyta PROP-1 geno mutacija, rasta hipofizės hiperplazija, keturiems – hipofizės hipoplazija, šie radiniai neturėjo ryšio su PROP-1 geno mutacijos tipu.

Įvadas

Genetiškai determinuotas hipopituitarizmas

Skirtingų literatūros šaltinių duomenimis, izoliuoto hipopituitarizmo (arba izoliuoto augimo hormono deficito) paplitimas vertinamas nuo 1:4000 iki 1:10 000 gyvagių dėl hipofizės gaminamo augimo hormono arba jo geno patologijos ir sąlygoja augimo sutrikimą (1–4). Dauginis hipopituitarizmas (DHP) pasitaiko rečiau – 1:8000 gyvagių arba dar rečiau (5–7), bet jo klinikiniai simptomai yra ryškesni: tokiems pacientams kartu su augimo sutrikimu randama centrinė hipotirozė, hipogonadotropinis hipogonadizmas, gali išryškėti ir antrinis antinksčių nepakankamumas. Klinikiniai simptomai bei hormonų pokyčiai pasireiškia įvairiais amžiaus laikotarpiais ir būna įvairaus sunkumo.

A. Bottner su kolegomis nurodo, kad 50 proc. šeiminio DHP atvejų būna dėl hipofizės vystymosi procese dalyvaujančių transkripcijos genų mutacijų (PROP-1, POUF-1, PIT1, HESX-1, LHX-3, LHX-4) (5), iš kurių pusę atvejų sudaro PROP-1 geno mutacijos (5, 8).

PROP-1 geno mutacija paveldima autosominiu recesyviniu būdu ir yra dažniausia visų genetinių hipofizės funkcijos sutrikimų priežasčių (55 proc.). Jungtinės Karalystės mokslininkai, ištyrę pacientus, kuriems nustatytas DHP, PROP-1 geno mutaciją rado 30 proc. šeiminio DHP atvejų ir tik 1,3 proc. – sporadinių DHP atvejų (7).

J. D. Cogan su kolegomis nurodo DHP paplitimą JAV populiacijoje 1:8000 gyvagių (2), pusę jų būna dėl PROP-1 mutacijos; tokį pat PROP-1 mutacijos paplitimą Europoje nurodo ir Jungtinės Karalystės mokslininkai (9).

PROP-1 genas yra porinis genas, esantis V chromosomos ilgajame petyje (5q35.3). Šį geną sudaro trys egzonsai, koduojantys 226 amino rūgščių baltymą. PROP-1 geno ekspresija yra reikalinga genų programos aktyvavimui, kuri indukuoja ventralinę hipofizės proliferaciją ir pagrindinių adenohipofizės ląstelių diferenciaciją (3, 10).

Iš dažniausiai žinomų 19 PROP-1 geno mutacijų dažniausiai pasitaiko šios: 301-302delGA (DGA 301/302) (2 egzonsai); 358C>T (R120C) (3 egzonsai); 296G>A (R99Q) (2 egzonsai) ir 217C>T (R73C) (2 egzonsai) (3, 11).

Hipopituitarizmo klinika ir radiologiniai hipofizės pokyčiai, esant PROP-1 geno mutacijai

PROP-1 geno mutacija sukelia tireotropinio (TTH), augimo hormono (AH), prolaktino (PRL), gonadotropinų (GnTH), neretai ir adrenokortikotropinio hormono (AKTH) sintezės sutrikimą (8, 9). Turintys šią mutaciją vaikai gimimo metu būna normalaus svorio ir ūgio, nesiskiria nuo kitų sveikų naujagimių. Perinatalinis laikotarpis dažniausiai sklandus, hipoglikemija gali būti lengva ir išlikti nepastebėta, arba jos visiškai nebūna (1). Hormonų trūkumo pasireiškimo pradžia labai skirtinga: jų stygius gali išryškėti jau vaikystėje arba išlikti nepastebėtas iki paauglystės.

Klinikinė hipopituitarizmo simptomatika priklauso nuo pažeistos endokrininės ašies, kuriai tiesioginę įtaką daro hipofizės gaminami hormonai: hipotirozė, hipogonadizmas, augimo sutrikimas, antinksčių nepakankamumas.

Literatūros duomenimis, radiologiniai pokyčiai hi-

pofizės srityje gali būti labai įvairūs: nuo hipofizės tūrio padidėjimo (hiperplazija, pseudonavikas „turkiškojo balno“ srityje, imituojantis kraniofaringeomą arba Ratkės pluošto cistą) iki hipofizės hipoplazijos („tuščio turkiškojo balno“ sindromo); kartais hipofizė būna normalių matmenų (6, 7, 11–16). Kartojant vaizdinius tyrimus po kiek laiko, kartais būna hipofizės regresija (6, 11, 12, 16). Kelių tyrimų autoriai užfiksavo per atskirus laiko tarpus besikeičiantį hipofizės dydį („dvibangė hipofizės hiperplazija“) (17, 18).

Manoma, jog PROP-1 geno mutacijos paplitimas įvairiose šalyse labai skiriasi. Preliminariais tebevykstančio tarptautinio multicentrinio tyrimo GeNeSiS (angl. *Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study*), kuriame nuo 2000 m. dalyvauja ir Lietuva, duomenimis, šio geno mutacija daugiausia paplitusi Baltijos šalyse, Vokietijoje, Lenkijoje, ypač reta Japonijoje. Kadangi Lietuvoje sukaupta santykinai didelė kohorta pacientų, turinčių PROP-1 geno mutaciją, mūsų tyrimo tikslas – įvertinti radiologinius šių pacientų hipofizės srities pokyčius.

Tyrimo metodai

Tarptautinio multicentrinio tyrimo GeNeSiS (angl. *Genetics and Neuroendocrinology of Short Stature International Study*) metu vaikams, turintiems DHP, Leipcigo universitetinės ligoninės Genetikos labora-

torijoje buvo tiriama DNR, atlikta vienguba konformacinės grandies polimorfizmo analizė ieškant PIT-1 (POUF-1), PROP-1, HESX-1 ir LHX-3 genų mutacijų. Lietuvoje minėtame tyrime dalyvauja 82 pacientai, iš jų 24 atliktas genetinis tyrimas: 16 vaikų iš 9 šeimų nustatyta PROP-1 geno mutacija (67 proc.).

Diagnozės nustatymo metu visiems pacientams rastas augimo atsilikimas dėl AH stygiaus, antrinė hipotirozė dėl TTH stygiaus, brendiminio amžiaus pacientams nustatytas GnTH nepakankamumas. Pacientų klinikinė charakteristika pateikiama 1 lentelėje.

12 pacientų atlikti galvos smegenų radiologiniai tyrimai: spiralinė kompiuterinė tomografija (KT) ir (arba) magnetinio rezonanso tyrimas (MRT) T1W/T2W/TE sekomis, atliekant šoninius bei tiesinius pjūvius be (su) intraveninio paramagnetinio kontrastinio vaizdo sustiprinimo.

Hipofizės hormonų sekrecija įvertinta atlikus bazinius hormonų tyrimus ir stimuliacinius mėginius. Standartinis ūgio nuokrypis apskaičiuotas pagal formulę: $[\text{ūgis (cm)} - \text{vidutinis ūgis (cm)}] / \text{kvadratinis nuokrypis (19)}$.

Tyrimo rezultatai

Tiriamųjų grupę sudarė 16 vaikų (8 berniukai ir 8 mergaitės) iš devynių šeimų, šiems 2–13 metų vaikams buvo nustatytas DHP ir vėliau patvirtinta PROP-1 ge-

1 lentelė. Pacientų, turinčių PROP-1 geno mutaciją, klinikiniai požymiai

Nr.	Lytis	Amžius*, metai	Ūgio SN**	AH stygius	TTH stygius	GnTH stygius	AKTH stygius
1.	V	7,4	-5,87	+	+	+	-
2.	V	2	-4,15	+	+	+	+
3.	M	6	-1,27	+	+	+	+
4.	V	7,1	-5,53	+	+	+	-
5.	V	4,11	-2,13	+	+	+	-
6.	V	4,9	-3,75	+	+	-	+
7.	M	6,11	-4,1	+	+	-	-
8.	M	12,7	-2,1	+	+	-	+
9.	M	3,7	-3,46	+	+	+	-
10.	V	2,6	-3,65	+	+	+	-
11.	M	6,4	-5,1	+	+	+	-
12.	M	5,5	-5,88	+	+	+	-
13.	V	8,3	-3,18	+	+	+	-
14.	M	5,5	-2,45	+	+	+	+
15.	M	6,3	-3,77	+	+	-	+
16.	V	6,8	-3,02	+	+	-	-

M – moteriškoji lytis; V – vyriškoji lytis.

*Amžius metais diagnozės nustatymo metu.

** Ūgio standartinis nuokrypis DHP nustatymo metu iki gydymo AH pradžios.

no mutacija. Visiems pacientams rasta PROP-1 geno antrojo egzono mutacija GA 301/302: keturiems pacientams rastas stop-kodonas (S107ter), 11 pacientų – 2bp delecija (DGA301/302), vieno paciento DNR analizėje rastas mutacijos polimorfizmas: dalyje mejozių rasta DGA 301/302 delecija, kitoje dalyje – S107ter (2 lentelė).

Visi pacientai gimė išnešioti ($40,1 \pm 0,8$ gestacijos savaitių), 15 iš jų gimė natūraliu būdu, 1 – atlikus cezario pjūvio operaciją. Tiriamųjų gimimo svoris buvo normalus pagal nėštumo trukmę ir lytį – 3685 ± 476 g, ūgis – $51,5 \pm 2,2$ cm. Tėvai taip pat buvo normalaus ūgio (motinų ūgio nuokrypis nuo vidurkio – $0,5 \pm 1,1$ SN; tėvų ūgio nuokrypis nuo vidurkio $0,2 \pm 1,6$ SN) pagal Lietuvos standartus (19). Tiriamųjų DHP diagnozės metu ūgio SN nuo vidurkio buvo – $3,7 \pm 1,4$.

10 iš 16 pacientų diagnozės nustatymo metu rastas AH ir TTH nepakankamumas, keturiems pacientams – centrinė hipotirozė nustatyta iki pradedant gydymą augimo hormonu, dviem – hipotirozė nustatyta jau gy-

dant AH. 11 pacientų vėliau išryškėjo LH/FSH nepakankamumas. AKTH stygius nustatytas šešiems pacientams, iš kurių trims AKTH stygius išryškėjo dar iki lytinio brendimo pradžios (1 lentelė).

Radiologinio tyrimo metu visi pacientai buvo gydomi AH, levotiroksinu ir (arba) lytiniais hormonais bei hidrokortizonu.

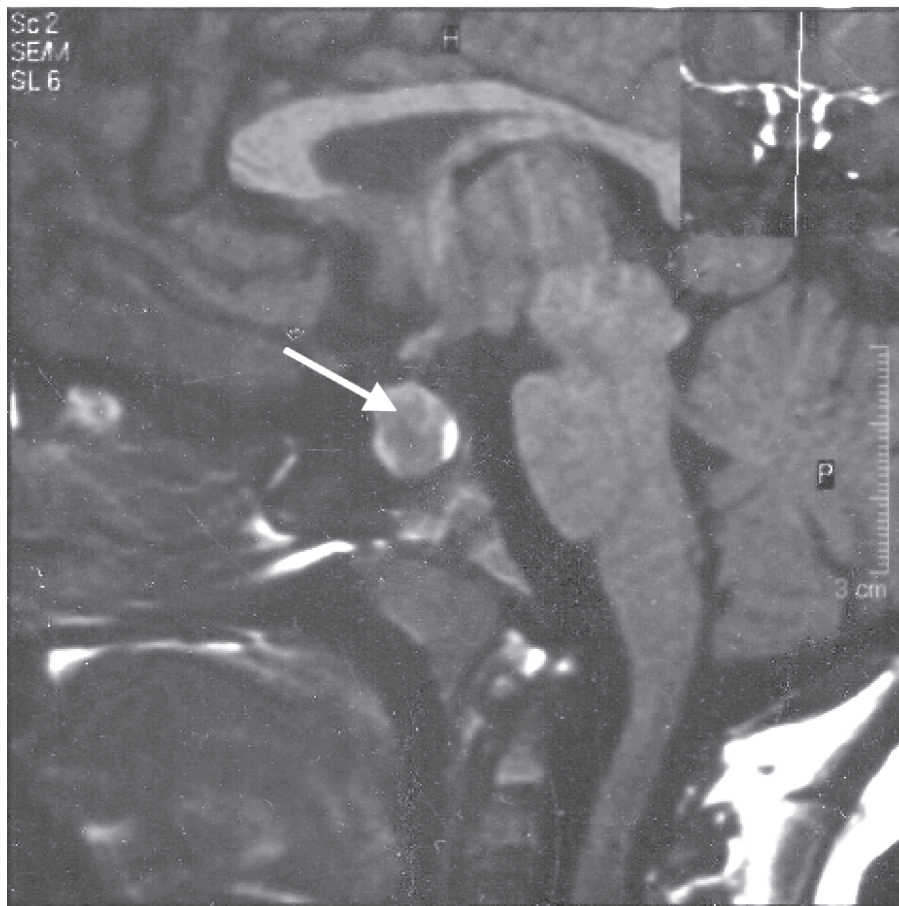
Radiologinis ištyrimas atliktas 12 iš 16 vaikų, iš jų:

- Septyniems – KT tyrimai, dviem iš jų rasta hipofizės hiperplazija (vienam iki DNR tyrimo įtarta kraniofaringeoma).
- Devyniems – MRT tyrimai, penkių pacientų tyrimuose rasta adenohipofizės hiperplazija (vienam iki DNR tyrimo įtarta kraniofaringeoma, kitam – hipofizės adenoma), keturiems pacientams rasta mažesnė už normą hipofizė. Po anksčiau atlikto KT tyrimo, kurio metu hipofizės patologijos nerasta, trims pacientams atlikta MRT: vienam patvirtinta hipofizės hiperplazija, dviem rasta hipoplasiška hipofizė.

2 lentelė. PROP-1 geno mutacijos tipai ir radiologiniai hipofizės pokyčiai

Nr.	PROP-1 mutacijos tipas	Galvos smegenų KT	Galvos smegenų MRT
1	DGA 301/302 Stop-kodonas 107 (S107ter)	B/P***	–
2	DGA 301/302 (2bp delecija)	–	Hipofizės padidėjimas
3	DGA 301/302 (2bp delecija)	B/P	–
4	DGA 301/302 (2bp delecija)	–	Hipofizės padidėjimas
5	DGA 301/302 (2bp delecija)	B/P	–
6	DGA 301/302 (2bp delecija)	Padidėjusio tankio darinys „turkiškojo balno“ viduje	Hipofizės padidėjimas
7	DGA 301/302 (2bp delecija)	Hipofizės padidėjimas	Hipofizės padidėjimas
8	DGA 301/302 Stop-kodonas 107 (S107ter)	B/P	Hipofizės padidėjimas
9	DGA 301/302 Stop-kodonas 107 (S107ter)	–	–
10	DGA 301/302 Stop-kodonas 107 (S107ter)	–	–
11	DGA 301/302 (2bp delecija)	–	–
12	DGA 301/302 (2bp delecija)	–	–
13	DGA 301/302 (2bp delecija)	–	Hipofizės hipoplazija
14	DGA 301/302 (2bp delecija)	B/P	Hipofizės hipoplazija
15	DGA 301/302 (2bp delecija)	–	Hipofizės hipoplazija
16	GA301/302 polimorfizmas: 2bp delecija/S107ter	–	Hipofizės dydis ties apatinė normos riba

*** B/P – be patologijos.



Pav. „Turkiškojo balno“ srities MRT tyrimas

Šoninė projekcija. Hipofizės hiperplazijos vaizdas MRT metu esant PROP-1 geno mutacijai (pažymėta rodykle).

- Dviem pacientams adenohipofizės padidėjimas nustatytas abiejų tyrimų metu.
- Vienam pacientui pakartotas MRT po dviejų mėnesių: hipofizės hiperplazijos vaizdas išliko be dinamių pokyčių (pav.).

Minėti radiologiniai pokyčiai nebuvo susiję su genetinės mutacijos tipu. Esant PROP-1 dalies delecijai, keturiems iš devynių pacientų nustatyta hipofizės hiperplazija, trims – hipofizės hipoplazija, dviejų pacientų hipofizė buvo normalaus dydžio. Vienam pacientui, turinčiam PROP-1 mutaciją, stop-kodoną, hipofizė buvo padidėjusi, kito paciento, turinčio tą pačią geno mutaciją, hipofizė buvo be pataloginių pokyčių. Paciento, kuriam rastas PROP-1 geno polimorfizmas, hipofizės dydis buvo normalus (2 lentelė).

Diskusija

Dalyvaujant tarptautiniame multicentriniame GeNeSiS tyrime, atsirado galimybė atlikti genetinius pacientų, turinčių DHP, tyrimus ir išanalizuoti populiacinį PROP-1 mutacijos paplitimą Lietuvoje (20).

Mūsų tyrimo duomenimis, kaip ir minėtoje literatūroje pateikti analogiški tyrimų duomenys, PROP-1 geno mutacija yra dažniausia dauginio hipopituitarizmo priežastis (2, 4, 8). Visiems mūsų pacientams nustatyta to paties, t. y. antrojo egzono PROP-1 geno mutacija (DGA 301/302, 2bp delecija arba 107 stop-kodonas) (20). Literatūros duomenimis, 301DGA ir 150DA sudaro 97 proc. visų PROP-1 mutacijų (4).

Šiame darbe klinikinių pacientų, turinčių PROP-1 mutaciją, stebėjimą papildėme radiologiniais hipofizės tyrimais. Visiems mūsų tirtiems pacientams, turintiems PROP-1 geno mutaciją, atlikus galvos smegenų MRT tyrimą, rasta hipofizės hiperplazija, tik dviem iš penkių pacientų galvos smegenų KT tyrimas parodė pokyčius hipofizės srityje (hiperplazija ir hiperechogeniškas darinys). MRT yra neabejotinai pranašesnis tyrimas vertinant hipofizės-hipotalamo srities pokyčius; todėl yra tikimybė, jog likusiems trims pacientams, kuriems KT tyrimo metu pokyčių nenustatyta, jie gali išryškėti atliekant MRT.

Literatūros duomenimis, esant PROP-1 geno

mutacijai, hipofizės dydis yra labai įvairus – nuo hipoplazijos iki normalaus hipofizės tūrio ir hiperplazijos. Rusijos ir Japonijos mokslininkai, atlikę pacientų, turinčių *PROP-1* mutaciją, MRT tyrimą, septyniems iš aštuonių tiriamųjų rado įvairaus laipsnio adenohipofizės hipoplaziją, septyniems iš jų nustatytas „tuščio turkiškojo balno“ sindromas (2). Kiti mokslininkai, tirdami sporadinius ir šeiminius *PROP-1* geno mutacijos atvejus, nustatė įvairių hipofizės dydį: hipofizės padidėjimas dažniausiai nustatytas jauno amžiaus tiriamiesiems, o pacientui augant, užfiksuotas hipofizės dydžio regresavimas; vyresnio amžiaus žmonėms neretai buvo randamas „tuščias turkiškasis balnas“ (10).

Dar vieno tyrimo metu stebėti du vaikai iš giminigos tėvų santuokos, kuriems nustatytas kliniškai ryškus DHP, o genetiškai patvirtinta *PROP-1* geno delecija. Šiems vaikams atlikus MRT, tyrimo duomenys buvo skirtingi: 18 metų vaikinui rastas hipofizės padidėjimas, o 14 metų jo sesei – adenohipofizės hipoplazija (12).

Hipofizės srities MRT, atliekant vaikams iki 2 metų, kuriems nustatyta *PROP-1* geno mutacija, R. Reynaud su kolegomis vienodai dažnai nustatė hipofizės hipoplaziją ir hiperplaziją. Šio tyrimo metu hipofizės dydis nepriklausė nuo geno mutacijos tipo (3). Kiti tyrėjai aprašė pacientę, turinčią *PROP-1* geno mutaciją, kuriai, kartojant MRT 10–23 metų laikotarpiu, pastebėtas hipofizės pokytis nuo hipoplazijos iki hiperplazijos; patvirtinus genetinę mutaciją, atsirado galimybė pasirinkti konservatyvų gydymo būdą (11).

Dviem mūsų tiriamiesiems, turintiems *PROP-1* geno mutaciją, hipofizės padidėjimas radiologiškai priminė naviko (kraniofaringeomos) vaizdą. Tik atlikus genetinius tyrimus ir nustatčius *PROP-1* geno mutaciją, šiems pacientams neskirta intervencinių gydymo metodų. Panašiais atvejais, ypač kai kliniškai ryškūs DHP požymiai, genetiniai tyrimai ypač yra svarbūs, nes, juos atlikus, gali radikaliai pasikeisti paciento dinaminio stebėjimo ir gydymo taktika.

Atliekant radiologinius tyrimus, pastebėta, jog pacientams, turintiems *PROP-1* mutaciją, dar vaikystėje pasireiškia hipofizės degeneracija (6). Kartais pirmojo magnetinio smegenų rezonanso tyrimo metu hipofizė atrodo hiperplastiška, o kartojant tyrimą po metų ar vėliau, randama hipofizės hipoplazija (6). R. D. Ward su kolegomis sukūrė eksperimentinį pelių *PROP-1* geno mutacijos modelį, kuriuo jie aiškina hipofizės kitimo procesą keliais aspektais: hipofizės morfologijos sutrikimas (sutrunka proliferuojančių ir apoptuojančių ląstelių skaičius ir jų lokalizacija, sutrinka hipofizės augimas ir jai būdingos išvaizdos formavimasis); hipofizės tūrio pokyčiai (iki gimimo pažeistos hipofizės tūris nesiskiria nuo sveikos, bet po gimimo hipofizės su *PROP-1* geno mutacija tūris žymiai sumažėja); sutrikusi proliferacija (dėl sutrikusios ląstelių proliferacijos nesiformuoja adenohipofizė); sutrikusi ląstelių migracija (hipofizės ląstelės neužima įprastinės priekinės hipofizės dalies); padidėjusi apoptozė (pakitusioje hipofizėje intensyvesnė savaiminė ląstelių žūtis, vyksta hipofizės hipoplazija). Kita teorija teigia, jog dėl *PROP-1* geno mutacijos hipofizės ląstelių funkcija yra nevisavertė: dėl sutrikusios mejozės ir apoptozės pusiausvyros pakitusių adenohipofizės ląstelių atsiranda daugiau nei jų žūva natūraliu būdu, todėl hipofizė hiperplazuoja. Tačiau tos ląstelės palaipsniui išsenka ir pradeda vyrauti apoptozė, tuomet hipofizė redukuojasi (6, 21).

Mūsų tirtiems penkiems iš 12 pacientų, kuriems nustatyta *PROP-1* geno mutacija, rasta hipofizės hiperplazija. Šiems pacientams hipofizės tūrio pokyčiai nustatyti MRT tyrimo metu, tik dviem iš jų – pradinio KT tyrimo metu. Daliai pacientų hipofizės hiperplazija radiologiškai priminė naviką, tačiau, remiantis DNR tyrimu ir nustatyta *PROP-1* geno mutacija, atsirado galimybė parinkti tinkamą pacientų stebėjimo taktiką. Tolesnis šių pacientų stebėjimas ir pakartotinis galvos smegenų MRT tyrimas gali suteikti svarbios informacijos apie jų hipofizės pokyčius dinamikoje.

Evaluation of pituitary imaging in patients with *PROP-1* gene mutation

Natalija Tkačenko, Danutė Lašienė¹, Silvija Jakštienė², Algidas Basevičius², Rasa Verkauskienė

Department of Endocrinology, ¹Institute of Endocrinology, ²Department of Radiology,
Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: hypopituitarism; combined pituitary hormone deficiency; growth hormone deficiency; *PROP-1* mutation.

Summary. The most common genetically determined cause of multiple pituitary hormone deficiency is *PROP-1* gene mutation. *PROP-1* is a transcription factor involved in the development of pituitary gland and affects hormonal synthesis of anterior pituitary.

The aim of our study was to evaluate radiological aspects of the pituitary region in patients with *PROP-1* gene mutation. Pituitary imaging studies were performed in 12 patients with a confirmed *PROP-1* gene mutation. Pituitary hyperplasia was found in 5 (42%) and pituitary hypoplasia in 4 (33%) patients. Changes in pituitary size were not associated with the type of *PROP-1* gene mutation.

Correspondence to N. Tkačenko, Department of Endocrinology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: nataliuke@yahoo.com

Literatūra

1. Phillips JA 3rd, Vnencak-Jones CL. Genetics of growth hormone and its disorders. *Adv Hum Genet* 1989;18:305-63.
2. Cogan JD, Wu W, Phillips JA 3rd, Arnhold IJ, Agapito A, Fofanova OV, et al. The PROP1 2-base pair deletion is a common cause of combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3346-9.
3. Reynaud R, Chadli-Chaieb M, Vallette-Kasic S, Barlier A, Sarles J, Pellegrini-Bouiller I, et al. A familial form of congenital hypopituitarism due to a PROP1 mutation in a large kindred: phenotypic and in vitro functional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5779-86.
4. Lebl J, Vosahlo J, Pfaeffle RW, Stobbe H, Cerna J, Novotna D, et al. Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with PROP1 gene defects. *Eur J Endocrinol* 2005;153(3):389-96.
5. Phillips JA, Vnencak-Jones C, Layman LC. PROP1-related combined pituitary hormone deficiency. *Gene reviews* 2000–2005. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=gene&&partid=1347&blobtype=pdf>
6. Ward RD, Raetzman LT, Suh H, Stone BM, Nasonkin IO, Camper SA. Role of PROP1 in pituitary gland growth. *Mol Endocrinol* 2005;19(3):698-710.
7. Turton JP, Mehta A, Raza J, Woods KS, Tiulpakov A, Cassar J, et al. Mutations within the transcription factor PROP1 are rare in a cohort of patients with sporadic combined pituitary hormone deficiency (CPHD). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(1):10-8.
8. Bottner A, Keller E, Kratzsch J, Stobbe H, Weigel JF, Keller A, et al. PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(10):5256-65.
9. Rainbow LA, Rees SA, Shaikh MG, Shaw NJ, Cole T, Barrett TG, et al. Mutation analysis of POUF-1, PROP-1 and HESX-1 show low frequency of mutations in children with sporadic forms of combined pituitary hormone deficiency and septo-optic dysplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(2):163-8.
10. Lemos MC, Gomes L, Bastos M, Leite V, Limbert E, Carvalho D, et al. PROP1 gene analysis in Portuguese patients with combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(4):479-85.
11. Dattani MT. GH deficiency might be associated with normal height in PROP1 deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(2):157-8.
12. Abrao MG, Leite MV, Carvalho LR, Billerbeck AE, Nishi MY, Barbosa AS, et al. Combined pituitary hormone deficiency (CPHD) due to a complete PROP1 deletion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(3):294-300.
13. Halasz Z, Toke J, Patocs A, Bertalan R, Tombol Z, Sallai A, et al. High prevalence of PROP1 gene mutations in Hungarian patients with childhood-onset combined anterior pituitary hormone deficiency. *Endocrine* 2006;30(3):255-60.
14. Fofanova O, Takamura N, Kinoshita E, Vorontsov A, Vladimirova V, Dedov I, et al. MR imaging of the pituitary gland in children and young adults with congenital combined pituitary hormone deficiency associated with PROP1 mutations. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(2):555-9.
15. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest* 2004;27(5):496-509.
16. Riepe FG, Partsch CJ, Blankenstein O, Monig H, Pfaeffle RW, Sippell WG. Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to PROP1 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4353-7.
17. Nascif SO, Vieira TC, Ramos-Dias JC, Lengyel AM, Abucham J. Waxing and waning of a pituitary mass in a young woman with combined pituitary hormone deficiency (CPHD) due to a PROP-1 mutation. *Pituitary* 2006;9(1):47-52.
18. Voutetakis A, Sertedaki A, Livadas S, Xekouki P, Bossis I, Dacou-Voutetakis C, et al. Pituitary size fluctuation in long-term MR studies of PROP1 deficient patients: a persistent pathophysiological mechanism? *J Endocrinol Invest* 2006;29(5):462-6.
19. Tutkuvienė J. Augimo ir brendimo įvertinimas. (Assessment of children's growth and puberty.) Vilnius: Vilspa; 1995.
20. Lašienė L. Žmogaus augimo hormonai, jo deficitai ir gydymas. (Growth hormone, its deficiency and treatment.) Kaunas: Raidė; 2003. p. 154-60.
21. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol* 2005;35(11):1045-55.

Straipsnis gautas 2008 05 20, priimtas 2009 09 04
Received 20 May 2008, accepted 4 September 2009