

## VISOKI RAST

KATARINA CVIJOVIĆ\*

*Djeca i adolescenti sa visinom iznad 2SD ili iznad 97. percentile od prosječne visine za dob smatraju se visokim. Uzroci visokog rasta su mnogobrojni, ali ipak većina takve djece dolazi iz obitelji visokog rasta. Kao grupa mogu imati pojačanu sekreciju hormona rasta i više koncentracije IGF-1. Ovo upućuje na činjenicu da je barem jedan od uzroka visokog rasta genetički determinirani porast sekrecije hormona rasta ili njegove aktivnosti. Drugi česti uzrok je prehranjenost u djece i adolescenata, naročito u ranom djetinjstvu. Uočeno je da ta djeca imaju, gotovo sva, visinu iznad 50. percentile, a veliki broj i iznad 97. percentile za dob, neovisno o njihovom genetičkom potencijalu. Ono što je važno, kad govorimo o visokom rastu, je otkrivanje one grupe djece i adolescenata, kod kojih je visina samo jedan od znakova podležeće bolesti.*

Deskriptori: VISOKI RAST; DJECA; GENETIKA

### KONSTITUCIONALNI VISOKI RAST

Djeca i adolescenti sa visinom iznad 2SD ili iznad 97. percentile od prosječne visine za dob smatraju se visokima. Uzroci visokog rasta su mnogobrojni (Tablica 1.), ali većina visoke djece dolazi iz obitelji visokog rasta, odnosno genetičkih grupa.

Konstitucionalni (obiteljski) visoki rast je ustvari varijanta normalnog rasta i razvoja. Incidencija varira ovisno o sociokulturalnoj definiciji normalnog rasta. Općenito se može reći, da iako je gotovo podjednak broj djece sa visinom iznad 2SD, kao i one ispod 2SD od prosječne visine za dob, visoka djeca se kao problem, puno rjeđe viđaju u endokrinološkoj praksi. Djeca sa konstitucionalnim visokim rastom kao grupa, obično su normalne porođajne dužine i težine, a ubrzanje rasta počinje oko 3. do 4. godine života (1). Tjelesne proporcije su normalne. Što se tiče pubertetskog razvoja, postoji ista varijabilnost u javljanju kao u djece sa normalnim rastom. Sek-

recija hormona rasta (GH), te koncentracije IGF-1 i IGFBP3 često su na gornjoj granici normale. Specifična endokrinološka testiranja obično nisu potrebna, ali je važno odrediti koštanu dob, radi procjene konačne visine (2). Dijagnoza obiteljskog, odnosno konstitucionalnog visokog rasta obično je jasna iz obiteljske anamneze, praćenjem krivulja rasta i fizikalnog pregleda.

Terapija konstitucionalnog visokog rasta je zapravo najkontroverznije područje u pedijatrijskoj endokrinologiji. Temeljem određivanja prediktivne visine ne preporuča se terapija kod dječaka sa očekivanom konačnom visinom 198 cm ili ispod, te kod djevojaka od 183 cm ili ispod. Sociokulturalne promjene glave visine mijenjaju i stav prema potrebi uvođenja terapije, koji je upitan, osim u ekstremnim slučajevima.

Ukoliko je terapija potrebna, ona ima za cilj ubrzanje zatvaranja epifiza. Optimalno vrijeme započinjanja terapije je svakako prije nastupa puberteta. Što se ranije započne terapija, to je i za očekivati bolje rezultate u smislu smanjenja konačne visine. Treba međutim, napomenuti, da se takva djeca gotovo uvijek javljaju kasno, odnosno u vrijeme kad je već nastupio pubertet.

Sama terapija sastoji se u davanju relativno visokih doza estrogena kod djevojčica (započinje se sa 0,15 mg/dan do 0,30 mg/dan ethinyl estradiola, koji se može povećati do 0,50 mg/dan). Ukoliko dođe do vaginalnog krvarenja, u terapiju se dodaju gestageni. Terapija se nastavlja do kompletne fuzije epifiza.

Mehanizam djelovanja estrogena je kompleksan, jer oni aficiraju i sekreciju GH i koncentraciju IGF-1 u serumu, a što je najvažnije djeluju direktno na epifize. Interesantno je da oni na fuziju epifiza djeluju i kod djevojčica i kod dječaka. Kod djevojčica, koje još nisu ušle u pubertet može se prediktivna konačna visina ovom terapijom smanjiti za 5-6 cm. Drugi je aspekt terapije estrogenima, rizik koji ona nosi tj. poznata (i nepoznata) toksičnost, poput: nauzeje, debljanja, edema, hipertenzije. Potencijalni hazard je i trombo-embolija, cistična hiperplazija dojki, hiperplazija endometrija, te razvoj neoplazije kako dojki, tako i genitalnog trakta. Iako se ovi efekti ne mogu direktno i definitivno vezati za terapiju estrogenima, to je područje o kojem treba svakako razgovarati, kako s pacijentom, tako i sa roditeljima. Prema tome, ostaje i dalje pitanje da li je benefit što se tiče konačne visine veći od rizika koji ova terapija u sebi nosi (13)?

\* Klinički bolnički centar Rijeka  
Klinika za pedijatriju "Kantrida"

Adresa za dopisivanje:  
Dr. Katarina Cvijović  
Klinički bolnički centar Rijeka  
Klinika za pedijatriju "Kantrida"  
51000 Rijeka, Istarska 43

Tablica 1.  
Uzroci visokog rasta

Table 1  
Differential diagnosis of tall stature

Nepatološki visoki rast:	
Konstitucionalni / obiteljski	
Preuhranjenost	
Endokrinološki uzroci:	
Pituitarni gigantizam	
Hipertiroidizam	
Preuranjeni pubertet	
Hipogonadotropni hipogonadizam	
Poremećaji nadbubrežne žlijezde	
Genetički uzroci (kromozomopatije):	
Klinfelterov sindrom (47, XXY)	
Višak Y kromozoma (XYY, XYYY)	
Genetički sindromi:	
Marfanov sindrom	
Homocistinurija	
Cerebralni gigantizam (Sotos sy.)	
Beckwith-Wiedemann sy.	

Terapija je još problematičnija kod dječaka sa visinom iznad 2SD. Estrogeni, kao što je spomenuto, su djelotvorni i kod dječaka u ubrzanju fuzije epifiza, ali su svakako zbog ostalih učinaka nepoželjni kao terapija kod njih. Androgeni s druge strane mogu ubrzati koštanu maturaciju, vjerojatno putem aromatizacije u estrogene, ali pod cijenu brze virilizacije.

#### DEBLJINA

Debljina je često povezana sa brzim rastom i ranim početkom puberteta. Ova je asocijacija toliko karakteristična, da ukoliko imamo preuhranjeno dijete niskog rasta, uvijek se mora postaviti sumnja na neku podležću bolest, npr. hipotireozu, deficit GH, sindrom Cushing. Preuhranjena djeca obično imaju sniženu produkciju hormona rasta, ali normalnu razinu IGF-1 i GHBP, što omogućuje adekvatni linearni porast u visinu. Rana aktivacija androgenih nadbubrežne žlijezde, kao i prematurna pubarche su uobičajeni. Koštano sazrijevanje je umjereno ubrzano, pa tako i pubertet i fuzija epifiza nastupaju ranije, pa je konačna visina obično normalna.

#### ENDOKRINI UZROCI VISOKOG RASTA

Visoki rast često se javlja kod *hipertiroidizma*, a ubrzanje rasta je u ovom slučaju posljedica djelovanja hormona štitne žlijezde. Međutim i epifizni centri sazrijevaju ranije, pa se i sam rast ranije završava. Poznato je da *preuranjeni pubertet* ima kao jednu od karakteristika, visoki rast, bez obzira o kom se tipu radi tj. centralnom ili perifernom. Ovo je najbolji primjer djelovanja spolnih hormona na rast. Kako je i koštana maturacija ubrzana, konačna je visina bitno kompromitirana.

*Zakašnjeli pubertet* bilo zbog hipogonadotropnog hipogonadizma, deficita receptora za estrogene, deficita aromataze ili Kallmanovog sindroma, također je u djetinjstvu praćen visokim rastom. Visoki rast u ovim poremećajima karakteristika je i rane odrasle dobi. Moguće objašnjenje je da, iako ova djeca zbog izostanka puberteta rastu sporije, vremenski rastu duže. Konačna visina je iznad 2SD, uz vrlo često prisutan eunohoidni habitus. Ovdje se vidi, kako je uloga estrogena fundamentalna za promociju zatvaranja epifiza i završetak normalnog rasta.

I poremećaji *nadbubrežne žlijezde* mogu biti praćeni visokim rastom, kao npr. preuranjena adrenarhe, adrenogenitalni sindrom ili tumor nadbubrežne žlijezde. Tipično je, ubrzani rast u ranom djetinjstvu uz istovremeno ubrzano sazrijevanje epifiza (zbog djelovanja androgenih hormona), pa je konačna visina uglavnom ispod prosječne visine za dob, iako može biti i normalna.

#### PITUITARNI GIGANTIZAM

Nastaje zbog povećane sekrecije hormona rasta (GH), koja je obično povezana sa postojanjem pituitarnog adenoma (eozinofilnog ili kromofobnog). Ovo je ekstremno rijetka pojava u pedijatrijskoj populaciji, a analogna je akromegaliji u odraslih. Kao i kod ostalih funkcionirajućih endokrinih tumora, patogeneza nije u cijelosti poznata. U nekih pojačana sekrecija GH može biti uzrokovana nekontroliranom stimulacijom somatotropnih stanica od strane GHRH (growth hormone releasing hormone).

Druga je mogućnost (barem teoretska) poremećena sekrecija somatostatina. Konačno, različite mutacije za alfa podjedinicu stimulatornog G proteina sa posljedičnim nakupljanjem cAMP u stanicama, može stimulirati sekreciju GH. Na primjer, Mc Cune Albright sindrom, također uzrokovan mutacijom G proteina uz čitav niz simptoma može imati i ekscesivnu sekreciju hormona rasta, odnosno somatotropni tumor. Tumori sa pojačanom sekrecijom hormona rasta mogu se javiti u sklopu multiplih endokrinih neoplazija ili uz neurofibromatozu, odnosno tuberoznu sklerozu.

Ako se eksces hormona rasta javi prije zatvaranja epifiza, rezultat je ubrzan rast i postizanje konačne visine. koja premašuje genetički potencijal. Ako je pojačana sekrecija praćena deficitom gonadotropina, ubrzanje linearnog rasta može trajati godinama. Uz to se mogu javiti akromegaloidne oznake poput povećanja nosa, uški, brade, razvoj velikih šaka i stopala, galaktoreja i iregularne menstruacije kod djevojaka. Koncentracije IGF-1 su povišene, bazalne vrijednosti hormona rasta mogu biti normalne ili povišene, ali se ne mogu suprimirati davanjem glukoze peroralnim putem (1,75 g/kg) ili davanjem TRH.

Iako se neke abnormalnosti u području sellae turcicae mogu vidjeti i na običnim snimkama glave, povećane koncentracije IGF-1 i GH svakako zahtijevaju daljnju neuroradiološku obradu hipofize i hipotalamusa (CT, MRI). Terapija pituitarnog tumora je kirurška tj. ablacija tumora, što se sada izvodi transfenoidalnim putem a jedino se kod makroadenoma kirurški pristup agresivniji. Zadnjih godina sve je više interesa za farmakološki tretman, u cilju smanjenja sekrecije hormona rasta i to davanjem agonista dopaminskih receptora (Bromocriptine) ili dugodjelujućih analoga somatostatina (Octreotide) (4).

#### GENETIČKI UZROCI VISOKOG RASTA

##### Poremećaji spolnih hormona

Klinefelterov sindrom je relativno česta abnormalnost kod fenotipski muških osoba s incidencijom od 1:500 do 1:1000 živorođene muške djece. Može se prezentirati čitavim nizom različitih osobitosti, ali je visoki rast jedna od

najčešćih karakteristika u djece i adolescenata. Konačna je visina međutim obično normalna. Najčešći abnormalni kariotip kod ovog sindroma je 47XXY, iako se mogu javiti i različiti oblici mozaicizma. Osnovne su karakteristike Klinefelterovog sindroma visoki rast, disproporcionalno mali testisi, često je prisutna ginekomastija, te psihosocijalni problemi.

*Osobe sa viškom Y kromozoma (XYY, XYYY)* također su visokog rasta, iako ovdje nema uniformne fenotipske ekspresije mogu se javiti pojačana pojava akni, hipospadije i/ili kriptorhizam, radioulnarna sinostoza, te blaga ili umjerena mentalna retardacija.

#### Genetički sindromi

*Marfanov sindrom* je autosomno dominantni poremećaj metabolizma kolagena, a karakteriziran je hiperekstenzibilnim zglobovima, dislokacijom leća, kifoskoliozom, disecirajućom aneurizmom aorte, često tankim dugim kostima što dovodi do arahnodaktilije i umjereno visokog rasta. Uzrok ovog sindroma je mutacija fibrilin gena, lociranog na 15. kromosomu. Produkt aficiranog gena, fibrilin, je strukturalna komponenta mikrofibrila, koji se nalazi u ekstracelularnom matriksu vezivnog tkiva. Pacijenti imaju deficit elastin-asociranog mikrofibrila, što je i uzrok kliničkih manifestacija. Kod Marfanovog sindroma nema specifične terapije, iako se nekim terapijskim postupcima mogu smanjiti i morbiditet i mortalitet.

*Homocistinurija* je fenotipski vrlo slična Marfanovom sindromu. To je nasljedni, autosomno recesivni poremećaj metabolizma aminokiselina, sa deficitom enzima cystathionine-synthase. Ovaj enzim je bitan u pretvorbi methionina u cistin, pa se u njegovom deficitu nakupljaju homocistin i methionin u serumu, a osim toga je prisutna i homo-

cistinurija. Može se vrlo jednostavno dokazati nitroprusidskim testom. Kvantitativno, a vjerojatno i kvalitativno postoji heterogenost enzimatskog deficita. Najbolji primjer za to je dihomomija između pacijenata kod kojih davanje vitamina B6 dovodi do korekcije abnormalnosti i onih, kod kojih se to ne dešava. Osim visine i marfanoidnog habitusa, pacijenti pokazuju abnormalnosti, koje zahvaćaju multiple organske sustave.

Terapija se sastoji u restrikciju metionina u prehrani uz dodatak cistina. Vitamin B6 treba davati svim pacijentima, jer se ne mogu klasificirati kao "non-responderi" sve dok se ne pokaže da doze od 500-1000 mg/d kroz 3-4 tjedna ne dovode do poboljšanja simptoma. "Responderi" imaju dobar odgovor već na doze od 150-250 mg piridoksina na dan. Upravo o tome da li je pacijent "responder" ili ne, ovisi i prognoza.

*Cerebralni gigantizam* (Sotosov sindrom) je klinički sindrom ubrzanog rasta u ranom djetinjstvu, odnosno prve dvije godine života, nakon čega slijedi normalni prirast u visinu. Upravo zbog toga konačna visina može biti normalna. Osim tipične krivulje rasta, karakteriziran je dismorfijama, te neprogresivnim neurološkim ispadima. Uzroci cerebralnog gigantizma nisu poznati, obično se javlja sporadično, iako je opisan i kao obiteljska pojava, a u nekoliko obitelji dokazano je i dominantno nasljeđivanje. Prisutne abnormalnosti upućuju na hipotalamičnu disfunkciju, ali specifične neuropatološke lezije nisu identificirane. Terapija je usmjerena prema poboljšanju motorne i intelektualne funkcije, a prognoza je što se tiče upravo intelektualnog funkcioniranja u odraslo doba, loša.

*Beckwith-Wiedemannov sindrom* nastaje zbog pojačane ekspresije IGF-1 za vrijeme fetalnog razvoja. Novorođenčad sa ovim sindromom imaju veliku tjelesnu masu kod poroda, organomegaliju,

makroglosiju te karakteristični simptom - hipoglikemiju. Čitav niz fenotipskih osobitosti nastaje zbog abnormalnosti u regiji kratkog kraka kromozoma 11. Dijagnoza, kao i kod drugih dismorfičkih sindroma, ovisi više o karakterističnoj slici, nego o specifičnom dijagnostičkom testu. Dokazivanje genetičkih abnormalnosti zahtijeva visoko specijalizirane laboratorije. Terapija je usmjerena prema specifičnim poremećajima (umbilikalne abnormalnosti, kardiološki poremećaji, hipoglikemije). Stopa mortaliteta je vrlo visoko, do 25% unutar prve godine života. Nakon prve godine života rast je ubrzan, većina je djece iznad 2SD, odnosno 97. percentile, a intelektualne su funkcije vrlo varijabilne.

Iako je visoki rast najčešće bez patološkog supstrata, znači ili konstitucionalno - obiteljski ili se javlja kod djece sa prekomjernom težinom, ne smijemo zanemariti činjenicu da visoki rast može biti samo jedan od znakova u sklopu nekog poremećaja, odnosno patološkog stanja, pa je neophodan ozbiljan pristup, uz procjenu o potrebi specifične dijagnostike.

#### LITERATURA

1. Tauber M, Peinkowski C, Rochiccioli P. Growth hormone secretion in children and adolescent with familial tall stature. *Eur J Pediatr*, 1994; 153: 211-6.
2. Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Analysis of 24 GH-profiles in childhood: relation to growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67: 493-500
3. Andersen H, Jacobsen B, Kastrup W et al. Treatment of girls with excessive height prediction. *Acta Paediatr Scand*, 1980; 293-7.
4. Tauber MT, Tauber JP, Vigoni F, Haris AG, Rochiccioli P. Effect of long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 on growth rate and reduction of predicted adult height in ten adolescent. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 79: 176-81.

*Summary*

TALL STATURE

K. Cvijović

*Children and adolescents with height more than 2SD or above 97<sup>th</sup> centile are considered tall. There are many causes, but most tall children come from tall families or genetic groups. As a group they may have higher rates of GH secretion and higher concentrations of IGF 1. These findings suggest that at least one of the reasons underlying tall stature is a genetically determined increase in GH secretion and/or action. Another common cause is obesity, especially in infancy. Studies have demonstrated that these children, almost all are above the 50th centile of height for age, and a high proportion of them are above the 97th centile, irrespective of their genetic background. It is critical to identify those situations in which tall stature or accelerated growth provides a clue for diagnosis of an underlying disorder.*

Descriptors: TALL STATURE; CHILDREN; GENETIC