

# Poremećaji rasta

---

Žderić, Ena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:979846>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ena Žderić

POREMEĆAJI RASTA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ena Žderić

POREMEĆAJI RASTA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.
2. prof. dr. sc. Goran Palčevski, dr. med
3. prof. prim. dr. sc. Harry Nikolić, dr. med.

Rad sadrži 45 stranica i 22 literaturna navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru Srećku Severinskom na pristupačnosti i pomoći sa izradom diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, sestri, baki i djedu na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom studiranja.

Zahvaljujem se svojim prijateljima na motivaciji, podršci i predivnim uspomnama. Svi vi ste učinili ovo razdoblje studiranja neizmjereno lakšim.

## SADRŽAJ

1 UVOD .....	1
2 SVRHA RADA .....	2
3 ZAOSTAO I NIZAK RAST .....	2
3.1 OBITELJSKI ZAOSTAO RAST .....	2
3.2 KONSTITUCIONALNO USPOREN RAST SA ZAKAŠNJELIM PUBERTETOM.....	4
3.3 INTRAUTERINI ZAOSTATAK RASTA I SGA .....	6
3.4 POTHRANJENOST.....	8
3.5 ENDOKRINOLOŠKI UZROCI.....	10
3.5.1 POREMEĆAJI HORMONA RASTA I IGF1 .....	11
3.5.1.1 Kongenitalni nedostatak hormona rasta .....	12
3.5.1.2 Idiopatski i izolirani nedostatak hormona rasta.....	13
3.5.1.3 Stečeni nedostatak hormona rasta .....	14
3.5.1.4. Liječenje .....	15
3.5.2. HIPOTIREOIDIZAM .....	16
3.5.3 VIŠAK GLUKOKORTIKOIDA.....	18
3.5.4 ABNORMALNOSTI KALCIJA, FOSFATA I VITAMINA D.....	19
3.6 GENETIČKI POREMEĆAJI .....	21
3.6.1 SINDROM TURNER.....	21
3.6.2 SHOX MUTACIJE .....	23
3.6.3 SINDROM NOONAN .....	24
3.6.4 DISPLAZIJE SKELETA.....	25
3.6.5 SINDROM PRADER WILLI.....	26
3.6.6 SINDROM SILVER RUSSEL.....	27
3.7 SISTEMSKE BOLESTI.....	28
3.7.1 KARDIOLOŠKE BOLESTI .....	29
3.7.2 PLUĆNE BOLESTI.....	29
3.7.3 GASTROINTESTINALNE BOLESTI.....	29
3.7.4 BOLESTI BUBREGA .....	30
3.7.5 REUMATOLOŠKE I IMUNOLOŠKE BOLESTI .....	30
3.7.6 METABOLIČKE BOLESTI .....	31
3.8 IDIOPATSKI NIZAK RAST .....	31
4 POREMEĆAJI PREKOMJERNOG I VISOKOG RASTA .....	32
4.1 PREKOMJERNI INTRAUTERINI RAST .....	32
4.2 KONSTITUCIONALNO VISOK RAST .....	33
4.3 KLINEFELTEROV SINDROM .....	33

4.4 JACOBSONOV SINDROM.....	35
4.5 SINDROM BECKWITH WIEDEMANN .....	35
4.6 SOTOSOV SINDROM .....	36
4.7 HOMOCISTINURIJA, MARFANOV I LOEYS-DIETZOV SINDROM.....	37
4.8 VISOK RAST UZROKOVAN POJAČANOM SEKRECIJOM HORMONA RASTA.....	38
4.9 ESTROGENSKA REZISTENCIJA.....	39
5 RASPRAVA.....	39
6 ZAKLJUČAK .....	41
7 SAŽETAK.....	41
8 SUMMARY .....	42
9 LITERATURA.....	42
10 ŽIVOTOPIS .....	45

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

IGF – inzulinu sličan faktor rasta

GH – hormon rasta, hGH – humani hormon rasta

IUGR (engl. intrauterine growth restriction) – intrauterini zaostatak rasta

SGA (engl. small for gestational age) – dijete maleno za gestacijsku dob

SD – standardna devijacija

FGF21 – faktor rasta fibroblasta 21

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

GHRH – hormon koji oslobađa hormon rasta

GHD (engl. growth hormone deficiency) – nedostatak hormona rasta

IGFBP3 – IGF vezujući protein 3

TSH – tireostimulirajući hormon

PTH – paratiroidni hormon

ACTH – adrenokortikotropni hormon

GNRH – gonadotropin oslobađajući hormon

PTPN11 – protein tirozin fosfataza 11

FDA – U.S. Food and Drug Administration

FGFR3 – receptor 3 fibroblastnog faktora rasta

HIV – virus humane imunodeficijencije

LGA (engl. large for gestational age) – dijete veliko za gestacijsku dob

LH – luteinizirajući hormon

FSH – folikulostimulirajući hormon

ADHD – poremećaj pažnje i hiperaktivnosti

TGF $\beta$  – faktor rasta  $\beta$



## 1 UVOD

Rast je izrazito složen biokemijski fenomen, koji osim kvantitativnog povećanja dimenzija tijela djeteta, obuhvaća i brojne druge procese, koji su kvalitativnog karaktera, kao što su promjene struktura i funkcija brojnih tkiva ili organa. Rast je dinamičan proces na koji utječu brojni unutarnji i vanjski čimbenici, koji međusobno djeluju kako bi odredili ne samo konačnu dostignutu visinu, već kojim će se tempom i u kojem vremenu povećavati visina djeteta. U sklopu rasta također dolazi do mnogih psihičkih promjena djeteta, a samim time i način prilagođavanja djeteta kao pojedinca unutar kulturnih i socijalnih odrednica društva u kojem živi (1,2).

Istraživanja nastavljaju otkrivati hormonske i genetske složenosti koje uzrokuju varijacije u normalnom rastu, i etiologiju poremećaja rasta. Upravo je rast jedan od najvažnijih obilježja djeteta. Pažljivo praćenje rasta u djetinjstvu je veoma osjetljiv pokazatelj zdravlja i napredovanja djeteta te stoga bitna komponenta pedijatrijske skrbi. Otkrivanje neobjašnjelog ubrzanja ili usporavanja stope rasta, ili ukoliko dijete pripada percentilnoj krivulji koja nije bila očekivana s obzirom na genetiku visine obitelji, bi trebalo potaknuti liječnika na daljnju dijagnostičku obradu. Endokrini poremećaji predstavljaju važnu, ali samo djelomičnu, diferencijalnu dijagnozu abnormalnog rasta (1,2).

## 2 SVRHA RADA

Svrha ovog diplomskog rada je prikaz različitih bolesti i stanja poremećaja u rastu u dječjoj dobi.

Poremećaji rasta, ukoliko nije riječ o normalnim varijacijama niskog, odnosno visokog rasta, mogu dovesti do brojnih simptoma i komplikacija. Pravovremena dijagnostika i liječenje, zasigurno povećavaju kvalitetu života, fizičko i psihičko zdravlje djece sa ovim poremećajima. Ovaj diplomski rad raspravlja o bitnim komponentama normalnog rasta, otkrivanju i procjeni zabrinjavajućeg rasta, te dijagnozi i liječenju njegove višestruke etiologije.

## 3 ZAOSTAO I NIZAK RAST

Zaostalim rastom smatra se visina djeteta manja od petog centila za svoju dob, ili rast manji od 4 centimetra na godinu. Ovakav rast liječnika bi trebao potaknuti na detaljniju dijagnostičku obradu sa svrhom otkrivanja njegova uzroka. Diferencijalna dijagnoza uzroka zaostalog rasta vrlo je široka (1).

### 3.1 OBITELJSKI ZAOSTAO RAST

Obiteljski zaostao rast je najčešći uzrok zaostajanja u rastu, gdje je dostignuta visina djeteta manja prosjeka za dob i spol djeteta. Ovaj oblik rasta se naziva i genetski niskim rastom. Visina djeteta je u skladu s visinom roditelja, koji su isto nižeg rasta, te ne postoje nutritivni, hormonalni, stečeni, genetski ni jatrogenih uzroci zaostatka rasta. Etiološki se ovakav rast pripisuje poligenetskom naslijeđivanju, tj. smatra se da je uzrokovan manjim doprinosima više gena, a ostali mogući uzroci su niski rast majke te maternalno ograničenje fetalnog rasta. Ukoliko je nizak rast u obitelji jako izražen, odnosno ispod

trećeg percentila, etiološki se može posumnjati i istražiti mogućnost postojanja monogenetskih defekata (1-3).

Među svim uzrocima niskog rasta, petina uzroka se smatra patološkim, te uključuju pothranjenost, kronične bolesti, genetske i hormonske poremećaje... Obiteljski nizak rast i konstitucionalno usporeni rast sa zakašnjelim pubertetom, se smatraju normalnim varijantama rasta te čine ostale četiri petine svih uzroka. Epidemiologija obiteljski niskog rasta je takva da je ovaj oblik rasta podjednako izražen među spolovima, te je prisutan u svim rasama, i među svim geografskim regijama svijeta (1,2).

Dijagnoza obiteljski niskog rasta se u većini slučajeva temelji na anamnezi i fizikalnom pregledu. U pedijatrijskoj anamnezi djeteta se ne mogu pronaći podaci o prijašnjim bolestima u vidu kroničnih respiratornih, kardiovaskularnih, gastrointestinalnih, reumatoloških ili bolesti drugih sustava, a porođajna težina i duljina su unutar normalnog raspona. Dijete raste normalnom brzinom, a godišnji prirast visine je manji od prosjeka. Appetit je uredan, a tjelesna težina i njeno povećanje odgovaraju dobi. U fizikalnom pregledu se neće uočiti abnormalnosti koje bi se mogle povezati sa niskim rastom. Za razliku od konstitucionalno usporenog rasta sa zakašnjelim pubertetom, pubertetski razvoj djeteta sa obiteljski niskim rastom se odvija na vrijeme (1-3).

Za potrebu isključivanja drugih uzroka niskog rasta kliničar se može poslužiti i dodatnim pretragama. Rendgenskom procjenom sazrijevanja kostiju se dobije koštana dob, koja u ovog djeteta treba odgovarati kronološkoj dobi. Kompletnom krvnog slikom je moguće isključiti talasemiju, dok serumski albumini daju uvid u status uhranjenosti. Pretragom hormona štitnjače se isključuje hipotireoza, a bubrežnim i jetrenim parametrima je moguće isključiti kronične jetrene i bubrežne bolesti. Također, moguće je učini i kariotipizaciju te dodatne genetske analize u svrhu isključivanja kromosomskih i genetskih abnormalnosti (1-3).

Nakon postavljanja dijagnoze, roditeljima i djetetu je potrebna podrška sa naglaskom na realna očekivanja u toku rasta djeteta, jer je obiteljski niski rast normalna varijanta rasta te se, s obzirom na to, ne liječi. Edukacija roditelja je iznimno važna kako bi se izbjegli nepotrebni dijagnostički ili terapijski postupci. Primjena rekombinantnog hormona rasta u svrhu liječenja niskog rasta nije opravdana. Naime, po studiji iz 1996. ukupni porast konačne visine je iznosio svega 2,8 cm za dječake, a 2,5 cm za djevojčice. Stoga su rizici dugotrajne izloženosti hormonu i troškovi liječenja daleko nadmašili korist terapije (2,4).

### 3.2 KONSTITUCIONALNO USPOREN RAST SA ZAKAŠNJELIM PUBERTETOM

Konstitucionalno usporen rast sa zakašnjelim pubertetom je još jedan oblik normalne varijate rasta, ali, za razliku od obiteljski niskog rasta, ova djeca u odrasloj dobi dosegnu prosječnu visinu, samo što on bude dosegnuta nešto kasnije u odnosu na druge vršnjake. Dakle, postoji kašnjenje u tempu rasta koje je praćeno sa nešto kasnijim pubertetskim sazrijevanjem. Djeca sa konstitucionalno usporenim rastom već u razdoblju od jedne do tri godine se prezentiraju sa odstupanjima u rastu duž normalnih percentila za dob. Do treće godine starosti dođe do uspostave normalne brzina rasta, no visina djeteta je i dalje manja od očekivane visine uzimajući u obzir srednju visinu roditelja. Nerijetko je riječ o visini koja je ispod petog percentila, no ona može biti i u većem percentilu, ako su roditelji djeteta izrazito visoki (1-3).

Sporiji tempo rasta sa izraženim usporavanjem stope rasta prije puberteta, rezultira kasnijim ulaskom u pubertet te smanjenjem ukupne postignute visine u toku puberteta. Ipak konačna visina u odrasloj dobi se nalazi unutar normalnog raspona, zahvaljujući produženom razdoblju rasta prije sraštanja epifiza. Dakle, u djece sa ovim zaostatkom rasta koštana dob je dovoljno odgođena da rezultira normalnom visinom odraslih, te ne

odgovara kronološkoj dobi. Važno je napomenuti da ta konačna visina obično pripada donjem dijelu raspona očekivane visine koja je dobivena po srednjoj visini roditelja. Smatra se da je ovakav tipični obrazac rasta posljedica sekundarnih čimbenika, koji dovode do usporavanja rasta, nakon prevelike inhibicije aktivnosti osovine hipotalamus-hipofiza u ranoj životnoj dobi. Odnosno, dolazi do odgođenog ponovnog buđenja sustava hipotalamus-hipofiza koji bi pokrenuo početak puberteta. Time su se isključile primarne abnormalnosti povezane sa hormonom rast i IGF1 (inzulinu sličan faktor rasta) (1-3,6,7). Dokazano je kako ova djeca, u toku ranog djetinjstva, normalno luče hormon rasta nakon provokacijskih testova, te imaju normalne ili blago niže serumske koncentracije IGF1. No, u kasnijem djetinjstvu, kod pojedinaca sa teškim zaostatkom u rastu, zamijećena je niska sekrecija hormona rasta nakon stimulusa provokacijskim testom. To bi značilo da određena skupina djece sa teškim konstitucionalnim zaostatkom ima prolazni deficit GH, koji odgovara zakašnjelom pubertetu i usporavanju rasta, koje je posljedica niske sekrecije steroida iz gonada. Dakle, ako se ovaj fiziološki fenomen ne uzme u obzir, tj. ako se gonadni steroidi ne daju prije provokacijskog testa hormona rasta, često se postavi pogrešna dijagnoza pravog, a ne fiziološki prolaznog deficita GH, i započinje se liječenje. Činjenica da se u oko 70% adolescenata, s dijagnozom idiopatskog deficita hormona rasta tijekom djetinjstva, ponovno uspostavi normalno lučenje GH, sugerira da se hormonska terapija često koristi upravo za liječenje pacijenata s konstitucionalno usporenim rastom, a ne onima koji zaista imaju pravi nedostatak GH. Nadalje, zakašnjeli pubertet katkad može imati negativan utjecaj na mineralizaciju kralježnice, odnosno pojava osteopenije u muškaraca sa povijesti konstitucionalno usporenog rasta sa zakašnjelim pubertetom, sugerira da postoji intrinzični defekt nakupljanja minerala u kostima u ovih osoba. S obzirom na to da je konstitucionalno usporen rast sa zakašnjelim pubertetom normalna varijanta rasta, kao i kod obiteljski niskog rasta, terapija se ne provodi. Preporuča se

razgovor i edukacija roditelja i djece, osobito dječaka, zbog pretjerane zabrinutosti svojim privremenim usporenjem rasta i spolnog razvoja (1-3,6,7).

### 3.3 INTRAUTERINI ZAOSTATAK RASTA I SGA

Intrauterini zaostatak rasta (engl. intrauterine growth restriction, IUGR) je definiran kao stopa rasta fetusa koja je manja od normalnog za očekivani potencijal rasta djeteta.

Pojmovi IUGR i dijete maleno za gestacijsku dob (engl. small for gestational age, SGA) se koriste naizmjenično u literaturi, no među njima postoje razlike. IUGR je klinička definicija korištena za novorođenčad koja se rodila sa kliničkom slikom pothranjenosti i manjom težinom u usporedbi sa težinom očekivanom za svoju dob i duljinu tijela. Stoga novorođenče koje ima manju tjelesnu težinu od očekivane ili kod kojeg postoji znak intrauterinog zaostatka (npr. abnormalnosti protoka vidljive dopplerom), i dalje definiramo kao IUGR unatoč normalnim antropometrijskim mjerenjima. Nasuprot tome, SGA je pojam korišten za novorođenčad čija je porođajna težina manja od 10. percentila za gestacijsku dob, ili je ispod 2 standardne devijacije ispod populacijske norme. SGA novorođenčad isto tako može imati i IUGR, iako ovo označava intrauterini zaostatak u napredovanju, dok SGA biti odraz samo genetskog potencijala za rast djeteta. Većina studija koje se odnose na IUGR i/ili SGA ne čine jasne razlike među ovim pojmovima, te ću za potrebe ovog rada koristiti pojmove asimetričnog (IUGR) i simetričnog (SGA) zaostatka u rastu. Kod simetričnog zaostatka rasta, sva mjerila rasta su međusobno proporcionalno malena u odnosu na očekivana. Dok u nesimetričnom zaostajanju dolazi do ometanja pojedinačnih dimenzija rasta, odnosno uz normalnu tjelesnu duljinu ima manju težinu u usporedbi s težinom očekivanom za svoju gestacijsku dob.

Intrauterino zaostajanje ne samo da dovodi do nepovoljnih okolnosti u toku perinatalnog razdoblja, već potencijalno ima i dugotrajne posljedice na djetetov rast i razvoj. Ovakva

djeca osim zaostatka u rastu mogu imati i neurorazvojna oštećenja, metaboličke i endokrinološke defekte, kardiovaskularne morbiditete... Novorođenčad sa IUGR, a posebno SGA novorođenčad, mogu imati dugotrajni zaostatak u rastu i u toku dojenačkog doba, ali i djetinjstva te odrasle dobi. Rast novorođenčadi sa simetričnim zaostatkom rasta, najčešće ostaje slab i u postpartalnom razdoblju, a ovakvi pojedinci nerijetko ostanu niskog rasta tokom cijelog života. S druge strane, novorođenčad asimetričnim zaostatkom rasta, imaju nešto bolje napredovanje rasta postpartalno. Mehanizam zaostatka rasta u SGA i IUGR još uvijek nije razjašnjen, a razine hormona rasta, IGF1 i IGF3 vezujućeg proteina nisu se pokazale indikativnima u svrhu predviđanja daljnjeg razvoja ove djece. Većina djece sa asimetričnim zaostatkom u toku prve dvije godine života dostigne očekivanu visinu, pri čemu se većina rasta događa unutar prvih 6 mjeseci nakon rođenja. Što je novorođenče imalo teže ograničenje rasta, manja je vjerojatnost da će dijete postići normalnu visinu. Procjenjuje se da 10% SGA novorođenčadi zbog IUGR-a ostaje nisko u kasnom djetinjstvu, te je ovoj novorođenčadi potrebno mjeriti parametre rasta svaka 3 mjeseca u toku prve godine života, a nakon toga svakih 6 mjeseci. Ukoliko do sustizanja rasta ne dođe u prvih 2 do 3 godine starosti, potrebno je razmotriti i druge čimbenike koji bi mogli doprinijeti slabom postnatalnom rastu, te upravo ova djeca čine značajan dio populacije s niskim rastom. Međutim, u slučaju prematurusa, postizanje normalne očekivane visine može potrajati i dulje, odnosno do 4 godine života ili više. Prosječna visina odrasle osobe, u SGA novorođenčadi, je smanjena za prosječno 3 do 4 cm u usporedbi s procijenjenom visinom s obzirom na visinu roditelja (1,2,8).

Rezultati istraživanja terapijske primjene humanog hormona rasta (hGH) za djecu s trajnim zaostatkom rasta do druge godine, su se pokazali uspješnima, sa rasponom doziranja do 0,48 mg/kg tjedno. Intermitentna terapija visokim dozama hGH se također pokazala uspješnom, međutim dugoročne studije sugeriraju kako razlika u visini,

postignutoj bilo povremenim ili visokim dozama, je skromna ( $\sim 0,5$  SD, odnosno 3,1 cm) u odnosu na trajno liječenje nižim dozama (1,2,8).

### 3.4 POTHANJENOST

U zemljama niskih i srednjih prihoda, malnutricija, posebice pothranjenost i nedostatna opskrba proteinima, najčešći je uzrok zaostatka rasta. Procjenjuje se da oko 150,8 milijuna djece mlađe od 5 godina ima zastoj u rastu zbog pothranjenosti, od čega više od polovice pripada Aziji, a više od jedne trećine Africi. Zaostajanje u razvoju i rastu, gdje je visina djeteta manja od 2 SD za dob, manifestacija je pothranjenosti kojoj najčešće prethodi više epizoda gubitka tjelesne težine (9).

Zbog loših sanitarnih uvjeta, pothranjenost, u zemljama u razvoju, karakteriziraju dodatni rizici parazitskih infestacija, rekurentnih infekcija i malapsorpcije nutrijenata koja je posljedica promjena sluznice crijeva, odnosno enterička disfunkcije uzrokovane okolišem. U pothranjene djece prisutne su i promjene crijevne mikrobiote, a smatra se da je i ovo jedan od čimbenika koji utječu na rast, jer posljedično dolazi do upale crijevne sluznice, smanjene apsorpcije hranjivih tvari i interakcija na osovinu hormona rasta. Svi ovi faktori čine patofiziologiju zastoja u rastu povezanu sa pothranjenošću (1,2,9).

Prehrana može utjecati na rast na više razina, bilo sustavno kroz endokrinu signalizaciju, ili kroz lokalne učinke na ploču rasta promjenama u ekspresiji receptora i postreceptorskoj intracelularnoj signalizaciji. Utvrđeno je kako pothranjenost izaziva povišenje koncentracije hormona rasta (GH), koji služi za mobilizaciju energetske zaliha, dok su razine IGF1 snižene. Smatra se kako je uzrok ovim promjenama teški proteinski deficit, odnosno da je rezistencija na hormon rasta posredovana pothranjenošću, ali i upalom. U pothranjene djece, primijećeno je kako je odgovor na hormon rasta, u toku stimulacijskih testova, bio uvelike suprimiran, što sugerira da u bazalnim uvjetima već postoji



maksimalna stimulacija ovim hormonom. Ovo stanje je izrazito izraženo u djece sa kvašiorokom. Povišene razine GH su pojačale IGF1 neovisne metaboličke puteve, koji dovode do katabolizma masti i pojačane glukoneogeneze, zajedno sa hiperkortizolemijom i smanjenim koncentracijama inzulina. U organizmu ove djece dolazi do smanjivanja zaliha masti i proteina, uz mobilizaciju slobodnih masnih kiselina, povećanja koncentracije ketonskih tijela i hipoalbuminemije. Koncentracije leptina, inzulina i IGF1 su snižene, a rastu koncentracije kortizola i grelina. Sve ove promjene su u skladu sa stanjem rezistencije na hormon rasta. GH rezistencija i niske koncentracije IGF1 naposljetku rezultiraju poremećajem linearnog rasta ovisnog o IGF1. Sve ove promjene uzrokovane pothranjenošću, uzrokovale su smanjenje veličine hrskavične ploče rasta, te kvalitete kortikalne i trabekularne kosti (2,3,9,10).

Pothranjenost također djeluje i na hormone štitnjače, glukokortikoide, estrogene i androgene, koji također doprinose regulaciji linearnog rasta. Uočene su snižene koncentracije trijodtironina (T3) uzrokovane smanjenjem dejodinacije tiroksina (T4). T3 ima ulogu u GH/IGF1 osovini. Dovodi do diferencijacije germinativnih u proliferativne hondroците, stimulacije mineralizacije matriksa, te stupa i u interakciju s drugim regulatorima endohondralne osifikacije. Rezultat smanjenja razina T3 je zaostatak u rastu, a ima posrednu ulogu i u nastanku GH rezistencije. Nadalje glukokortikoidi smanjuju konverziju T4 u T3, i isto ulaze u interakciju s GH/IGF1 osovinom. Glukokortikoidi potiču apoptozu, hipertrofičnu diferencijaciju hondroćita i inhibiraju proliferaciju stanica. Relativna hiperkortizolemija, koja je primjećena u pothranjene djece, rezultira izravnom rezistencijom na hormon rasta i posljedičnim djelovanjem hrskavičnu ploču rasta. Kortizol uzrokuje i smanjenje ekspresije receptora za GH i IGF1. Istraživanjima u zemljama u razvoju, ustanovljena je i povećana koncentracija biljega upale. Proupalni

citokini, glukokortikoidi i FGF21 (faktor rasta fibroblasta 21) su posrednici zaćaranog kruga pogoršanja imunološkog i nutritivnog statusa (2,3,9).

Dugoroćna posljedica zaostatka rasta je smanjenje visine pojedinca. Osim usporavanja linearnog rasta, dolazi i do zaostajanja u razvoju povezanog s kognitivnim deficitima, lošijim obrazovanjem i produktivnost u odrasloj dobi. Kod djevojćica primjećen je fenomen međugeneracijskog slabog rasta. No, uspostavom normalne nutricije, rast se može djelomićno oporaviti, odnosno dolazi do fenomena sustizanja rasta (engl. „catch-up growth”). Nakon nutritivne nadoknade primjećene su metabolićke promjene potaknute porastom inzulina, IGF1 i leptina. Dok je uoćeno smanjenje grelina, hormon rasta i kortizola. Također nakon uspostave normalne nutricije, na životinjskim modelima, primjećena je i nadoknada narušene velićine hrskavićne ploće rasta i kvalitete same kosti (2,3,9).

### 3.5 ENDOKRINOLOŠKI UZROCI

Uloga endokrinološkog sustava u procesu rasta i razvoja je neupitna, a ta uloga se ostvaruje sa brojnim funkcijama kao što su: kontrola sekrecije GH i njegovih glasnika, kontrola pubertetskog razvoja, aktivnosti štitnjaće, adrenalnog korteksa, metabolizma kalcija, homeostaze glukoze... Posljedićno tome, širok raspon endokrinih poremećaja, bilo priroćdenih ili stećenih, koji rezultiraju manjkom ili prekomjernom proizvodnjom hormona, povezani su s poremećajima u rastu. Nedostatna regulacija osovine GH/IGF1 može biti posljedica bilo kojeg defekta na putu sinteze, oslobaćdanja ili vezanja receptora GH, stvaranja IGF1, vezanja na receptore ili naknadnih stanićnih signalizacijskih puteva. Regulacijski geni i fiziološki putevi ukljućeni u ovu osovinu neprestano se otkrivaju, a time neprestano stvaraju nove dijagnostićke entitete i mogućnosti lijećenja. Mnoštvo ćimbenika ukljućenih samo u ovaj jedan put regulacije rasta, objašnjava zašto su trenutni

dijagnostički testovi osovine GH/IGF1 često neadekvatni za potpunu dijagnostiku uzroka poremećaja rasta djeteta. Primarni endokrini poremećaji s učinkom na rast su rijetki, ali ih je važno identificirati jer se mogu izrazito dobro liječiti. Općenito, ove poremećaje karakterizira prekomjerna težina za visinu, a treba ih uzeti u obzir kod svakog djeteta s izrazito smanjenom brzinom rasta. Potrebno je posumnjati na ove poremećaje posebice u slučaju postojanja drugih poremećaja hipofize, tumora mozga, hipoplazije optičkog živca, defekata srednje dijela lica i mozga, ili obiteljske opterećenosti nedostatkom hormona rasta. Bilo koji bolesnik s abnormalnošću jednog hormona hipofize (centralna hipotireoza, Cushingova bolest ili nedostatak hormona rasta) treba biti procijenjen na nedostatke drugih hormona hipofize (2).

### 3.5.1 POREMEĆAJI HORMONA RASTA I IGF1

Budući da je IGF1 glavni posrednik rasta skeleta, njegov nedostatak može dovesti do ozbiljnog zastoja u rastu. S obzirom na središnju ulogu IGF1, klasifikacija zastoja u rastu na temelju razine IGF1, se sastoji od primarnog ili sekundarnog nedostatka IGF1. Kod primarnog nedostatka postoje niske razine IGF1, dok je proizvodnja GH normalna. On može biti rezultat poremećaja GH receptora, njegove signalne kaskade postreceptora ili samog IGF1 gen. Dok u sekundarnom nedostatak IGF1 nalazimo niske razine IGF1 zbog defekta u proizvodnji ili lučenju GH. Nedostatak GH može biti uzrokovan delecijom gena hormona koji oslobađa hormon rasta (GHRH), ili njegovih receptora, mutacije GH1 ili bioinaktivnog GH, ili može biti dio kombiniranog kompleksa nedostatka hormona hipofize, koji je rezultat mutacija u jednom od nekoliko gena transkripcijskih faktora koji reguliraju razvoj prednje hipofize. Dakle, sindrom nedostatka IGF1 opisuje stanje koje proizlazi iz različitih etiologija koje dijele slične, ali ne identične, kliničke fenotipove. U

slučaju stečenog nedostataka GH ili IGF1, klinički znakovi i simptomi pojavit će se u kasnijoj dobi (2,3,11).

#### *3.5.1.1 Kongenitalni nedostatak hormona rasta*

Teški IUGR nije dio sekundarnog nedostatka IGF1, ali se često vidi u dojenčadi s primarnim nedostatkom IGF1 drugih uzroka, potvrđujući važnu ulogu IGF1 u intrauterinom rastu i relativnu neovisnost proizvodnje IGF1 o hormonu rasta. Većina djece rođene sa sekundarnim nedostatkom IGF1, ima normalnu rodnu duljinu, ali kod teškog kongenitalnog nedostatka GH (GHD) ili GH neosjetljivosti, ova novorođenčad može biti i veoma mala. Porod na zadak i perinatalna asfiksija češći su u novorođenčadi s kongenitalnim GHD (2,3,11).

Do zastoja rasta može doći odmah nakon rođenja, ali se zaostatak u rastu može prezentirati i kasnije, no u dobi od 6 do 12 mjeseci stopa rasta uvijek odstupa od krivulje normalnog rasta. Dakle, stupanj neuspjeha postnatalnog rasta varira. Odluka o poduzimanju stimulacijskog ispitivanja hormona rasta trebala bi se temeljiti na strogim auksološkim kriterijima. Koštana dob kasni za kronološkom dobi, a odgovara dobi koja bi bila prikladna toj visini koju je dijete dostiglo. Proporcije skeleta obično su normalne, a bolje koreliraju s koštanom nego s kronološkom dobi. Omjeri težine i visine imaju tendenciju povećanja, a distribucija masti je često "infantilna". Muskulatura je slaba, osobito u dojenačkoj dobi, i može uzrokovati kašnjenje u razvoju grube motorike. Zatvaranje fontanele često je odgođeno, glas infantilni zbog hipoplazije larinksa, rast dlaka rijedak i tanak, a rast noktiju usporen. Mogu biti prisutne povezane abnormalnosti srednjeg dijela lica, uključujući rascjep nepca i usne, i druge abnormalnosti kostiju i mekih tkiva srednjeg dijela lica. Unatoč tome što je proizvodnja gonadotropina normalna, penis je često malen, a pubertet obično započinje kasnije. Podaci o visini bolesnika s

neliječenim GHD nisu obilni, ali smatra se kako konačna visina većinom bude u rasponu od  $-3$  do  $-4$  SD. Anatomske abnormalnosti uključuju disgenezu hipofize, ektopičan smještaj stražnjeg dijela hipofiza i smanjen volumen prednje hipofize (2,3,11).

Ako je nedostatak hormona rasta urođen i težak, dijagnozu je relativno lako potvrditi. Ova djeca imaju izraženo postnatalno zaostajanje rasta i vrlo niske koncentracije hormona rasta, IGF1 i IGF vezujućeg proteina 3 (IGFBP3). Dodatni nalazi su hipoglikemija, produljena žutica i mikropenis u dječaka, osobito ako su i gonadotropini manjkavi.

Kod neke djece nedostaje samo hormon rasta ("izolirani" nedostatak hormona rasta), što može biti uzrokovano jednim od nekoliko specifičnih genetskih poremećaja. Genetski defekti koji utječu na GH i/ ili djelovanje IGF1 može se podijeliti u pet različitih skupina: neosjetljivost na GH zbog defekta koji utječu na GH receptor, zbog defekata intracelularnog signalnog puta GH (STAT5B, STAT3, IKBKB, IL2RG, PIK3R1), defekta u sintezi faktora rasta sličnih inzulinu IGF1 i IGF2, defekta transporta/biodostupnosti IGF-a (IGFALS, PAPP2) i defekta koji utječe na IGF-I osjetljivost (IGF1 receptora). U drugih bolesnika, nedostatak hormona rasta je, ili kasnije može biti, povezan s nedostatkom drugih hormona hipofize, uključujući ACTH, TSH, gonadotropine i/ili, rijetko, antidiuretski hormon. Kliničke manifestacije ovise o vrsti i ozbiljnosti nedostatka hormona hipofize. Višestruki poremećaji hormona hipofize mogu biti povezani sa strukturnim abnormalnostima središnjeg živčanog sustava ili specifičnim genetskim poremećajima (2,3,11).

#### *3.5.1.2 Idiopatski i izolirani nedostatak hormona rasta*

Većini djece kojoj je potrebna terapija sa hGH, dijagnosticira se stečeni, idiopatski ili izolirani nedostatak hormona rasta. Ova dijagnoza se uvijek treba razmotriti, osobito u neposrednom predpubertetskom razdoblju zbog normalnog prolaznog smanjenja lučenja

GH ovog razdoblja. Stoga u većine pacijenata, s dijagnozom izoliranog nedostatka hormona rasta, se otkrije normalno lučenje GH u više od 70% onih s "djelomičnom" GHD i normalnim nalazom magnetske rezonancije (MR). Osim toga, pacijenti s izoliranim nedostatkom i s normalnim nalazima MR-a, imaju prosječnu visinu odrasle osobe jednaku onima s idiopatskim zaostatom rasta tretiranih sa hormonom rasta, što ide u prilog vjerojatnoj biološkoj sličnosti ova dva entiteta (2,3).

### *3.5.1.3 Stečeni nedostatak hormona rasta*

Najteži uzrok stečenog GHD-a je tumor u hipotalamus-hipofiznoj regiji. Najčešći tumor koji nastaje u ovoj regiji u djetinjstvu je kraniofaringeom. Kraniofaringeom se razvija iz ostataka Rathkeove vreće i može nastati bilo gdje duž osi od turskog sedla, preko infundibuluma hipofize, do hipotalamusa. Ovi tumori su uvijek djelomično cistični i imaju benignu histologiju. No, s rastom tumora i lokalnim napredovanjem, može doći do prodora u obližnje vitalne anatomske strukture, stoga mogu imati agresivan klinički tijek. Simptomatologija ovisi o mjestu nastanka tumora, ali i o njegovoj veličini. Tumor može putem hipofize kompromitirati vid djelovanjem na optičke živce. Iako se većinom povezuje s bitemporalnom hemianopsijom, najtipičnija prezentacija su kvadrantopsije. Tumor može prodrijeti u područje treće komore i uzrokovati opstruktivni hidrocefalus, čime dovede do pojave glavobolje, povraćanja i zamućenog vida, kao posljedica edema papile. I tumor i njegovo liječenje mogu dovesti do značajnih neuroloških bolesti i endokrinoloških komplikacija. Optimalni pristup liječenju tumora kraniofaringioma bio je predmet rasprave dugi niz godina. Iako se preferira potpuna resekcija, opsežne operacije često rezultiraju višestrukim dugotrajnim komplikacijama kao što su: hipopituitarizam, disfunkcija hipotalamusa, te neurokognitivna oštećenja funkcija pamćenja i učenja. Tijekom proteklog desetljeća, usvojen je manje agresivan kirurški pristup ograničene

resekcije, koji je ponekad popraćen radioterapijom. Ostali tumori koji mogu uzrokovati GHD uključuju germinom, gliom/astroцитom i rijetko adenom hipofize. Drugi uzroci stečenog hipopituitarizma u djetinjstvu uključuju infekcije (encefalitis i/ili meningitis), hidrocefalus, histiocitozu Langerhansovih stanica, sarkoidozu, vaskularne abnormalnosti i traumatske ozljede mozga (2,3).

#### *3.5.1.4. Liječenje*

Općenito, liječenje nedostatka IGF1 treba započeti probnom terapijom humanim hormonom rasta. Većinom se pribjegava potkožnoj dnevnoj primjeni hGH, a većina djece s GHD-om u Sjedinjenim Državama prima doze 0,04 do 0,05 mg/kg/dan, iako mnoga djeca rano pokazuju zadovoljavajuće ubrzanje rasta i sa manjim dozama. Budući da je rast prije puberteta glavna odrednica visine odrasle osobe, preporučeno je što ranije započinjanje terapije sa GH u svrhu postizanja tim veće visine i veće nadoknade rasta. Dokazano je kako veće doze hGH dovode do većeg poboljšanja brzine rasta. Usporedba doza (0,025, 0,05 i 0,1 mg/kg dnevno) u djece s teškim nedostatkom GH u prepubertetskoj dobi, pokazala je značajno veće brzine rasta i dobitke na visini u skupinama liječenima sa 0,05 i 0,1 mg/kg/dan, u usporedbi s djecom liječenom u dozi od 0,025 mg/kg/dan nakon 2 godine liječenja. Nije bilo značajnih razlika između grupa od 0,05 i 0,1 mg/kg/dan. Noćna primjena terapije, koja bi oponašala fiziološko lučenje GH, teoretski bi mogla povećati učinkovitost, ali ovakav način primjene još uvijek je nedovoljno istražen. Bez obzira na odabrani režim, učinak hGH s vremenom slabi, a prva godina liječenja obično dovede do najvećeg porasta rasta. Nakon ove rane faze brzog rasta, kratkoročne veće doze hGH nastavljaju ubrzavati rast bez štetnih metaboličkih učinaka. Također opisane su i sezonske varijacije u stopi rasta tijekom terapije hGH, s najvećim porastom rasta ljeti i najnižim vrijednostima zimi (2,3).

U djece, nakon resekcije kraniofaringeoma, opaža se ubrzanje rasta unatoč nedostatku mjerljivog GH. Primijećeno je i kako pojedinci sa zahvaćenošću hipotalamusa, općenito postižu normalnu visinu češće od pacijenata bez zahvaćenosti hipotalamusa. Ovaj fenomen poznat kao “rast bez GH”, još uvijek nije u potpunosti shvaćen, ali se može pripisati postoperativnoj disfunkciji hipotalamusa, što rezultira nutritivnim ekscesom i hiperinzulinemijom. Inzulin ima poznate anaboličke učinke i, pri visokim koncentracijama, može se vezati za IGF1 receptor kako bi potaknuo rast. Djeca koja su nakon resekcijskog zahvata imala povećanje rasta unatoč nedostatku GH, nisu se značajno razlikovala od onih koji su zahtijevali liječenje hGH-om, u smislu antropometrijskih mjera, metaboličkih indeksa, uključujući i razinu inzulina. Učinci drugih lokalnih čimbenika rasta (kao IGF), koji djeluju na metabolizam kostiju, pretpostavlja se da doprinose fenomenu “rasta bez GH”, a polifagija, koja se obično opaža, isto značajno utječe na povećanje tjelesne težine (2,3).

### 3.5.2. HIPOTIREOIDIZAM

Zastoj u rastu je dobro poznata posljedica hipotireoze u djetinjstvu, a u nekim slučajevima može biti i glavni simptom. Hipotireoza može biti urođena ili stečena. Kongenitalna hipotireoza najčešće je povezana s aberantnom embriološkom migracijom žlijezda, što rezultira nepostojanjem žlijezde ili loše funkcionalnom ektopičnom žlijezdom. Rjeđe, u oko 10% slučajeva, postoje naslijeđeni nedostaci enzima koji ometaju sintezu hormona štitnjače. Neliječena teška kongenitalna hipotireoza dovodi do žutice, zastoja u rastu, anemije i neuroloških oštećenja. U današnje vrijeme programi probira novorođenčadi gotovo su eliminirali morbiditet teške nedijagnosticirane kongenitalne hipotireoze u razvijenim zemljama. Rjeđe, kongenitalna hipotireoza nastaje iz manjkave funkcije hipofize ili hipotalamusa. Ovaj oblik je obično blaži po težini, a popraćen je drugim



hormonskim nedostacima. Stečena hipotireoza najčešće je uzrokovana kroničnim limfocitnim tireoiditisom (Hashimoto tireoiditis), a drugi uzroci uključuju izloženost zračenju, jatrogene uzroke i lijekove (npr. litij) (1-3,12).

Tijekom rane trudnoće majčini hormoni štitnjače uvelike utječu na razvitak djeteta i njegov normalan neurološki razvoj, a imaju malen utjecaj na rast djeteta. Nasuprot tome, nakon rođenja, linearni rast uvelike ovisi o normalnim razinama T4 u serumu, a teška neliječena kongenitalna hipotireoza dovodi do velikog zaostajanja u rastu. U stečenoj hipotireozu, koja se obično razvija postupno, usporavanje rasta u početku može biti suptilno, ali sa vremenom napreduje. Odnosno, hipotireozu uvijek treba uzeti u obzir kod djeteta koje pokazuje gotovo potpuni prestanak rasta. Procjena hipotireoze bi trebala uključivati mjerenja tireostimulirajućeg hormona (TSH) i slobodnog tiroksina, kako bi se omogućilo razlikovanje primarne i centralne hipotireoze (1-3,12).

S obzirom da nedostatak hormona prvenstveno utječe na zaostajanje u visini, djeca osim malene visine imaju i prekomjernu težinu za stečenu visinu. Sazrijevanje skeleta je uvijek odgođeno, razmjerno trajanju nedostatka hormona štitnjače, a tijelo je disproporcionalno s povećanim omjerom trupa u odnosu na donje ekstremitete. Važno je da se zaostajanje u rastu ne bi trebalo prepisati "kompenziranoj hipotireozu", ukoliko laboratorijske pretrage utvrde normalne razine slobodnog tiroksina i trijodtironina uz blago povišen TSH. S obzirom da je koštana dob i koštano sazrijevanje odgođeno, mnoga djeca s hipotireozom imaju normalan potencijal rasta, ukoliko se poremećaj dijagnosticira i liječi na vrijeme. Primjena terapije dovodi do brzog nastavka normalnih stopa rasta. Nažalost, nadomjesna terapija neće u potpunosti vratiti puni potencijal rasta, osobito ako se liječenje započne blizu puberteta, zbog ubrzanog sazrijevanja skeleta koje dolazi nakon početka liječenja. Deficit postignute visine u odrasloj dobi korelira s trajanjem hipotireoze. U teškim

slučajevima može se razmotriti farmakološko odgađanje puberteta i time odgađanje fuzije ploče rasta, radi poboljšanja konačne postignute visine (1-3,12).

### 3.5.3 VIŠAK GLUKOKORTIKOIDA

Glukokortikoidi ometaju normalan rast kostiju i metabolizam u kaskadi rasta, povećanjem tonusa somatostatina i supresijom lučenja GH, narušavanjem bioaktivnosti IGF1, supresijom sinteze novog kolagena i osteoblastične funkcije, te poboljšanjem resorpcije kostiju i katabolizma proteina. Izloženost koncentracijama glukokortikoida, koje su veće od fizioloških vrijednosti, može nastati, ali rijetko, zbog endogene proizvodnje kao što je slučaj u adenomu hipofize ili tumoru nadbubrežne žlijezde. Većinom je uzrok egzogeni unos terapijskih pripravaka glukokortikoida koji se koriste za liječenje mnogih bolesti, kao što su astma, juvenilni reumatoidni artritis ili upalne bolesti crijeva (2,3,13).

Cushingov sindrom u djece, bilo da je uzrokovan tumorom koji izlučuje ACTH ili neoplazmom nadbubrežne žlijezde, obično se manifestira zastoje u rastu koje je praćeno prekomjernim debljanjem. Ovaj učinak na linearni rast je ključni nalaz koji razlikuje višak glukokortikoida od normalnog ili ubranog linearnog rast koji je posljedica egzogene pretilosti. Djeca s tumorima nadbubrežne žlijezde mogu proizvoditi višak androgena kao i glukokortikoida, tako da zaostajanje u rastu može biti manje očito zbog popratnih učinaka androgena koji potiču rast. U djece sa Cushingovim sindromom koštana dob većinom prati kronološku, a druge ključne kliničke značajke su centripetalna pretilost, karakteristični depozit masti supraskapularno („buffalo hump“), strije trbuha, hirsutizam, akne i neuropsihološki simptomi. Dijagnostički najrelevantniji testovi su 24-satno prikupljanje urina za slobodni kortizol (i kreatinin) ili test supresije deksametazonom, dok mjerenje serumskog kortizola nije pouzdan test probira, osim ako se mjerenje ne provodi u kasnim večernjim satima (2,3,13).

Učinak glukokortikoidne terapije na rast ovisi o vrsti, dozi i trajanju terapije. Nakon što se glukokortikoidna terapija ukine, djeca obično uspiju nadoknaditi zaostao rast. Poremećaj rasta je izraženiji kod lijekova s duljim vremenom djelovanja (deksametazon > prednizon > hidrokortizon). Također učinak je izraženiji kada se terapija provodi svakodnevno. Do određene inhibicije linearnog rasta dolazi čak i pri dozama koje se koriste za fiziološku nadoknadu (tj. doze prednizona od 3 do 5 mg/m<sup>2</sup> na dan, odnosno 0,075 do 0,125 mg/kg dnevno), a progresija sve većeg zaostajanja u rastu javlja se s povećanjem doza. Do poremećaja rasta može doći čak i kod duge primjene inhalacijskih glukokortikoida tijekom djetinjstva, iako je ukupni učinak ove terapije na visinu odrasle osobe malen. Produljeno liječenje sistemskim glukokortikoidima može imati trajne učinke na rast i nakon prekida terapije. U studiji 224 djece s cističnom fibrozom, koja su prethodno liječena do četiri godine prednizonom ili placebo, srednja visina nakon dobi od 18 godina (u prosjeku šest do sedam godina nakon prestanka terapije), bila je značajno manja u dječaka koji su primali visoke ili niske doze prednizona. Srednja visina placebo skupine iznosila je 174,6 cm, a dječaci liječeni prednizonom su ostvarili srednju visinu od 170,5 cm ( $p = 0,03$ ). Taj je učinak bio najizraženiji kod dječaka koji su počeli uzimati prednizon u dobi od šest do osam godina. Nasuprot tome, nije bilo trajnog oštećenja rasta kod djevojčica koje su liječene na sličan način (2,3,13).

#### 3.5.4 ABNORMALNOSTI KALCIJA, FOSFATA I VITAMINA D

Regulacija razina kalcija, fosfata i vitamina D ključna je za formiranje i normalan rast kostiju. U rastućeg djeteta, poremećaji u bilo kojoj točki sustava paratiroidnih žlijezda, vitamina D, bubrega ili kostiju, mogu rezultirati abnormalnostima skeleta i niskim rastom. Primjeri poremećaja su nedostatak u prehrani ili pretjerani gubitak vitamina D, sindrom rezistencije na paratiroidni hormon (PTH) i poremećaji koji rezultiraju niskim razinama

fosfata, kao što je X vezana hipofosfatemija. Abnormalnosti skeleta, disproporcije skeleta i rasta kod roditelja, upućuju na nasljedne poremećaje. Sindromi paratireoidne rezistencije uključuju heterogenu skupinu poremećaja koji, osim rezistencije organizma na PTH, uključuju stanje hipokalcemije i hiperfosfatemije. Genetski defekt je u GNAS1 genu koji kodira  $\alpha$  podjedinicu G proteina što dovodi do smanjenog/odsutnog odgovora na PTH. Ovisno o specifičnoj mutaciji, različiti stupnjevi rezistencije mogu biti prisutni u različitim hormonskim osovinama koje koriste signalni put G proteina (TSH, antidiuretski hormon, gonadotropini, glukagon, ACTH i GHRH). Djeca sa specifičnim oblicima otpornosti na PTH, tip 1a i 1c pseudopseudohipoparatiroidizam, obično su niskog rasta zbog intrinzične abnormalnosti kostiju, ali potrebno je isključiti moguće popratne poremećaje hipotireoze i/ili GHD-a, koji bi mogli potencijalno doprinositi zaostajanju rasta. Ako u kliničkoj slici nalazimo izraženo skraćanje metakarpalnih kostiju, uz pretilost trupa i mentalnu retardaciju, riječ je o Albrightovoj nasljednoj osteodistrofiji. Liječenje rezistencije paratireoidnih žlijezda uključuje suplementaciju kalcija, vitamina D u obliku kalcitriola i odstranjenje fosfata (2,3).

U stanjima s nedostatkom vitamina D dolazi do smanjenja crijevne reapsorpcije kalcija, što rezultira niskim razinama ioniziranog kalcija u serumu i posljedičnog oslobađanja PTH. PTH povećava reapsorpciju kalcija u bubrezima, oslobađanje kalcija iz kostiju i aktivira  $1\alpha$ -hidroksilazu, što povećava pretvorbu vitamina D u njegov aktivni oblik 1,25-dihidroksikolekalciferol. Povišene razine PTH stimuliraju fosfaturiju koja, uz smanjenu apsorpciju fosfata, uzrokuje hipofosfatemiju i nisku razinu fosfata u kostima, što zatim dovodi do neuspjeha mineralizacije koji se naziva rahitis u rastućoj kosti i osteomalacija u zrelim kostima. Karakteristični nalazi su kraniotabes, četvrtasta lubanja, rahitična krunica, deformacije nogu i velika motorička kašnjenja (2,3).

Fosfor je također važna komponenta u fiziološkim procesima uključenim u mineralizaciju kostiju. Hipofosfatemično stanje dovodi do smanjena mineralizacija i dezorganizacije ploče rasta što rezultira abnormalnostima skeleta. Različiti uzroci niskog serumskog fosfora uključuju nedostatak vitamina D i nasljedne poremećaje koji rezultiraju povećanim gubitkom fosfata u bubrezima. Jedna takva bolest je X-vezani hipofosfatemični rahitis. Dolazi do poremećene reapsorpcije fosfata i poremećaja metabolizma vitamina D, što rezultira nesrazmjerno niskim rastom i radiološkim dokazima rahitične bolesti. Serumaska razina fosfata je niska, a razina kalcija normalna. Konvencionalno liječenje bazirano je na terapiji fosfatnim solima (natrijeva fosfata) i vitamina D (obično kalcitriol). Liječenje tijekom rasta djelomično ispravlja deformacije nogu, smanjuje broj operativnih zahvata, a može poboljšati visinu odrasle osobe (2,3).

### 3.6 GENETIČKI POREMEĆAJI

Brojni genetskih poremećaji imaju izražene učinke na rast, a nekima je zaostajanje u rastu početna klinička manifestacija. Mnogi genetski poremećaji, kao što je Downov sindrom, uključuju nizak rast, ali poremećen rast im nije primarna identifikacijska karakteristika, te iz tog razloga neće biti opisani (2).

#### 3.6.1 SINDROM TURNER

Turnerov sindrom posljedica je haplotipske insuficijencije X kromosoma. U otprilike 50% slučajeva je riječ o 45,X kariotipu, a ostatak je rezultat mozaicizma i strukturnih abnormalnosti X kromosoma. Većina zahvaćenih fetusa bude spontano pobačena, a najbolje šanse za živorođenost imaju mozaični kariotipovi. Turnerov sindrom je relativno česta bolest u živorođenih djevojčica (~1/2500) te se kod svake djevojčice koja je malena rasta treba odrediti i kariogram, da se potvrdi ili isključi dijagnoza gonadne disgeneze.

Klinička slika ovog sindroma je vrlo varijabilna, ali nizak rast je gotovo uvijek izražen i ponekad vodeći simptom bolesti. Prosječna brzina rasta u djetinjstvu iznosi 4,44 cm u godini dana, a prosječna visina koju dosegnu odrasle osobe je približno 20 cm manja od visine predviđene srednjom visinom roditelja. Uzrok niskog rasta je vjerojatno povezan s blagom koštanom displazijom koja nerazmjerno zahvaća udove. Drugi uzrok je nedostatak estrogena, koji ukoliko se sindrom ne liječi, ide i sa izostankom povećanog lučenja GH tijekom adolescencije. Po rođenju mogu se uočiti kongenitalni limfedem, niska linija rasta kose i pterygium colli. Ostale značajke uključuju malu čeljust, visoko nepce, epikantalne nabore, hipoplaziju srednjeg dijela lica, cubitus valgus, genu valgum, šitast prsni koš... Osim toga, oboljele osobe obično imaju odsutno ili vrlo odgođeno pubertetsko sazrijevanje (2,3,14).

Poteškoće s rekurentnom upalom srednjeg uha mogu dovesti do konduktivnog gubitka sluha, dok je senzorneuralni gubitak sluha nepoznate etiologije čest u odraslih.

Inteligencija je unutar normalnog raspona, iako su česte poteškoće s vizualnom prostornom organizacijom i deficitom pažnje. Autoimuni poremećaji kao tireoiditis i celijakija, javljaju se dovoljno često da opravdavaju probir (2,3,14).

Turnerov sindroma iznimno je važno dijagnosticirati na vrijeme zbog povezanih kardiovaskularnih, bubrežnih i endokrinih abnormalnosti koje mogu zahtijevati liječenje, a liječenje uključuje i terapiju hormonom rasta. Iako djevojčice imaju normalne odgovore na GH u toku provokacijskih testova, abnormalnosti u pločama rasta i nisko lučenje GH nakon osme godine života, smatraju se potencijalnim uzrocima slabog rasta. Za standardno liječenje koristi se hormon rasta u dozi od 0,35 mg/kg/tjedno, koja se primjenjuje svakodnevno subkutanom injekcijama. Liječenje se započinje čim djevojčica sa Turnerovim sindromom padne ispod 5. percentila normalne krivulje rasta, što može biti

već i u dobi od 2 godine. Istraživanjima pokazalo se kako je liječena skupina djevojčica postigla prosječno povećanje visine od 7,1 cm (2,3,14).

### 3.6.2 SHOX MUTACIJE

Važan uzrok niskog rasta je haploinsuficijencija SHOX (engl. short stature homeobox) gena, koji utječe na razvoj ekstremiteta. SHOX mutacije se javljaju s procijenjenom učestalošću od otprilike 1 na 1000 novorođenčadi i stoga su jedna od najčešćih genetskih mana povezanih s zaostajanjem rasta i deformacije skeleta. Heterozigotne mutacije SHOX-a otkrivene su u 50% do 90% pacijenata s Leri-Weill dishondrosteozom, u velike većine djevojčica s Turnerovim sindromom, u 2% do 15% bolesnika s idiopatski niskim rastom. Homozigotne mutacije gena SHOX identificirane su u bolesnika s Langerovom mezomeličkom displazijom. SHOX gen se nalazi na autosomalnoj regiji (PAR 1) na distalnom kraju kratkih krakova spolnih kromosoma na Xp22 i Yp11.3. Ova regija sadrži gene koji izbjegavaju inaktivaciju X, stoga je SHOX izražen na oba spolna kromosoma. SHOX igra glavnu ulogu u razvoju udova djelujući kao promotor linearnog rasta, kao represor za fuziju ploča rasta i sazrijevanje skeleta u distalnim udovima. U osoba sa SHOX haploinsuficijencijom dolazi do prerane terminalne diferencijacije proliferativnih hondrocita i ubrzane fuzije ploča rasta distalnih kostiju ekstremiteta, što naposljetku rezultira kompromitiranim linearnim rastom. Ove lezije skeleta ispoljavaju se u pubertetu, a djevojčice imaju težu kliničku sliku dječaka. Značajke ovog poremećaja koje se mogu uočiti na radiogramu su: kratke metakarpalne/metatarzalne kosti, triangularizacija glave radijusa te savijanje radijusa/tibije. Odsutnost bilo kojeg ili svih ovih znakova, ne isključuje SHOX haploinsuficijencija (2,3).

Liječenje hormonom rasta se pokazalo učinkovitim u povećanju linearnog rasta. Dolazi do velikog ubrzanja rasta, ali je rast donjih ekstremiteta manje opsežan nego rast trupa i ruku.

Istodobna primjena analoga gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) može poboljšati povećanje visine u odrasloj dobi, u bolesnika s izoliranim SHOX defektima (2,3).

### 3.6.3 SINDROM NOONAN

Noonanov sindrom je autosomno dominantni poremećaj koji se javlja u oba spola. Može se pojavljivati i sporadično. Karakterizira ga nizak rast, kratak vrat s naborima, dismorfologija lica (niska linija rasta kose, ptoza i malformacije uha) te kardiovaskularne anomalije. Funkcija gonada je obično očuvana, no kod muškarava može doći do kriptorhizma i malenih gonada. Vrijeme početka puberteta je odgođeno u prosjeku za oko 2 godine, a pubertetsko nedovoljno napredovanje karakteristično je za oba spola. Najčešće klinički znakovi su hipertelorizam s nisko postavljenim ušima (>80%), nizak rast (>70%) i pulmonalna stenoza (50%). Mentalna retardacija promjenjivog stupnja opaža se u 25% do 50% djece. Uzrok ovog sindroma su mutacije gena koji kodiraju proteine u signalnom putu MAP kinaze, koji je uključen u nekoliko razvojnih procesa organogeneze, sinaptičke plastičnosti i rasta. Do sada su otkrivene heterozigotne mutacije u devet gena (PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2, MEK1 i CBL). Na temelju ovih nedavnih otkrića, dijagnoza se sada može potvrditi molekularno u približno 75% oboljelih osoba. PTPN11 (protein tirozin fosfataza, nereceptorski tip 11) mutacija je najčešća mutacija pronađena u ovom kliničkom sindromu (~50% slučajeva) (2,3,15).

Težina pri rođenju je obično normalna, ali rast u djetinjstvu i djetinjstvu odstupa od normalnih percentila. Mogu biti prisutni abnormalne proporcije tijela, a pubertetske stope rasta su oslabljene tako da pacijenti dosegnu srednju visinu odrasle osobe od 162,5 cm za muškarce, odnosno 152,7 za žene. Etiologija slabog rasta još uvijek nije poznata.

Liječenje djece s Noonanovim sindromom novija je indikacija za terapiju hGH-om koju je



odobrila FDA (U.S. Food and Drug Administration). Prosječno povećanje visine iznosi 9–10 cm za dječake i djevojčice (2,3,15).

#### 3.6.4 DISPLAZIJE SKELETA

Skeletne displazije (osteohondrodisplazije) su heterogena skupina genetskih abnormalnosti kostiju i hrskavice, koje se prezentiraju različitim stupnjevima zaostatka niskog rasta s nerazmjernom veličinom i/ili oblikom udova, lubanje i kralježnice.

Razlikuje se preko 400 stanja osteohondrodisplazije na temelju molekularne genetike, varijabilnih fenotipova, fizikalnih i radioloških nalaza. Iako je svaka skeletna displazija relativno rijetka, zajedno njihova incidencija je 1:5 000 (2,3).

Najčešće osteohondrodisplazije su ahondroplazija i hipohondroplazija. Obje su rezultat mutacija u receptoru 3 fibroblastnog faktora rasta (FGFR3), ali u različitim domenama.

Gen FGFR3 nalazi se na kratkom kraku kromosoma 4, a ima funkciju negativne regulacije rasta kostiju. Spektar ovih poremećaja uzrokovan je različitim mutacijama pojačanja funkcije gena FGFR3, koji pojačavaju učinke inhibicije rasta kroz različite signalne putove. Ahondroplazija se javlja u otprilike 1:20 000 živorođenih. Iako se nasljeđuje autosomno dominantno, većina novih slučajeva je uzrokovano spontanom, tj. de novo mutacijama. Homozigotna djeca obično umiru u djetinjstvu zbog restriktivne plućne bolesti. Negativan regulatorni utjecaj FGFR3 na rastući kostur ispoljava se uglavnom u fazi rasta. FGFR3 inhibira proliferaciju i terminalnu diferencijaciju hondrocita, te sintezu ekstracelularnog matriksa. Značajke skeleta uključuju megalocefaliju, nizak nosni most, lumbalnu lordozu, kratke šake, rizomeliju... Mali foramen magnum stvara rizik za hidrocefalus, dok kifoza i spinalna stenoza mogu dovesti do spinalne kompresije.

Dismorfologija skeleta i abnormalna brzina rasta prisutni su od djetinjstva, iako se nizak rast neće primijetiti do 2 godine života. Prosječna visina odraslih muškaraca je 130 cm,

odnosno 125 cm za žene. Bolesnici s ahondroplazijom pokazuju normalno lučenje GH, razine IGF1 i aktivnost IGF1R. Iako se rast se može kratkoročno ubrzati primjerom GH, nema dokaza o značajnom povećanju konačnog rasta odrasle osobe nakon primjene ove terapije. Liječenje je zasad samo potporno i simptomatsko (2,3).

Hipohondroplazija je autosomno dominantni poremećaj, prethodno opisan kao "blagi oblik" ahondroplazije, ali se ta dva poremećaja ne javljaju u istoj obitelji. Otprilike 70% oboljelih osoba heterozigotno je za mutaciju gena FGFR3. U bolesnika s hipohondroplazijom, abnormalnosti lica karakteristične za ahondroplaziju su odsutne, a niski rast i rizomelija su manje izraženi. Zbog suptilnijih promjena u usporedbi s onima u ahondroplaziji, dijagnoza hipohondroplazije u male djece može biti iznimno teška, a ponekad nizak rast i nesrazmjer tijela postaju očiti tek u skoro odrasloj dobi, nakon što izostane pubertetski zamah rasta. Visine odraslih obično su u rasponu od 120 do 150 cm (2,3).

Povećanje visine, nakon terapije hormonom rasta, je nadasve skromno. Smatra se kako veća doza hGH, istodobno liječenje analogom GnRH i/ili korištenje inhibitora aromataze, bi mogli povećati konačnu visinu kod ovih pacijenata. Za osobe sa teškom klinčkom slikom, mogući su operativni zahvati produljenja udova koji za cilj imaju postizanje fizioloških proporcija tijela i poboljšanje visine. Postupci mogu uključivati tibijalno, femoralno ili tibijalno i femoralno produljenje. Prosječni dobitak na visini nakon ovih zahvata iznosi između 5,7 i 20,5 cm (2,3).

### 3.6.5 SINDROM PRADER WILLI

Sindrom Prader Willi je rezultat delecije očevog alela, majčinske disomije ili abnormalne metilacije 15q1113 regije kromosoma 15. Djecu karakteriziraju pretilost, hipotonija, nizak rast, male šake i stopala, hipogonadizam i abnormalnosti u ponašanju. Mnoga svojstva

ovog sindroma odražavaju disfunkciju hipotalamusa, uključujući hiperfagiju, poremećaje spavanja, manjak lučenja GH i hipogonadizam. Djeca sa sindromom pokazuju umjereno intrauterino i postnatalno kašnjenje u rastu. Nakon dobi od 2 ili 3 godine, kada kalorijski unos poraste i počinje se razvijati pretilost, stope rasta se obično poboljšavaju. Za razliku od normalnog ili ubranog rasta, koji se obično viđa u zdrave pretile djece, stope rasta su granično normalne ili smanjene. Osim toga, nedostatak normalnog pubertetskog rasta obično rezultira smanjenim rastom odraslih (prosječno 152 cm za odrasle muškarce i 146 cm za odrasle žene). GH odgovor na provokacijske testove je nizak. Razine IGF1 su relativno snižene, ali ne tako niske kao kod onih s teškim GHD-om, a posljedica toga su stimulativni utjecaji viška nutritivne energije. Razina inzulina je niža u djece s PWS, nego u druge pretile djece, a poraste na razinu druge pretile djece samo uz hGH nadomjesnu terapiju (2,3).

Zaostatak rasta povezan s PWS-om je indikacija za liječenje hGH, čak i u nedostatku vidljivog GHD-a. Liječenje hGH (pri preporučenoj dozi od 1 mg/m<sup>2</sup>/dan ili 0,24 mg/kg/tjedno) dovodi do povećanja rasta od 10,1 cm godišnje u toku prve godine, sa smanjenjem stope rasta druge godine na 6,8 cm. Održavanje stope rasta u narednim godinama često zahtijeva veće doze hGH (1,5 mg/m<sup>2</sup>/dan). Prosječno povećanja visine iznosi 10 cm za muškarce i 6,5 cm za žene liječene hormonom rasta (2,3).

### 3.6.6 SINDROM SILVER RUSSEL

Silver Russelov sindrom karakterizira IUGR, slab postnatalni rast, asimetrija tijela, relativna makrocefalija, trokutasto lice i spuštene kutevi usta prema dolje. No, ove karakteristike postaju manje očite kako dijete raste. Većina dojenčadi ima poteškoće s hranjenjem, blago zaostajanje u razvoju, koje se javlja u otprilike jedne trećine ispitanika, i poremećaj disanja u snu. Poznato je da su uključena dva glavna molekularna mehanizma

nastanka: majčina uniparentalna disomija za kromosom 7 (10%), i abnormalnosti metilacije kromosoma 11p15 (50%) koje dovode do supresije djelovanja IGF2 koji ima važne učinke na rast, osobito tijekom fetalnog razvoja. Smanjenje visine u odrasloj dobi također može biti uzrokovano ranim početkom puberteta i/ili ubrzanim napredovanjem kroz pubertet.

Djeca s ovim sindromom često se liječe hGH zbog SGA, posebice u slučaju hipoglikemije. Međutim, nema randomiziranih kontroliranih studija, ni velikog broja izvješća, o učinkovitosti liječenja hGH u djece sa Silver Russelovim sindromom (2,3,16).

### 3.7 SISTEMSKE BOLESTI

Poremećaj rasta često prati kronične bolesti kao što su bolesti kardiovaskularnog sustava, plućne bolesti, bolesti gastrointestinalnog sustava, kronične bubrežne, reumatološke, imunološke i metaboličke bolesti. U većini slučajeva, poremećaj rasta je rezultat višestrukih abnormalnosti. Tijekom kronične bolesti, smanjuje se pulsativna sekrecija hormona prednje hipofize kao posljedica smanjene stimulacije hipotalamusa, što dovodi do povećane razgradnje i manje sinteze proteina, smanjene  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina, te inzulinske rezistencije. Sve prehodne promjene rezultiraju poremećajem anaboličkih procesa i suprimiranom aktivnošću ciljnih organa. Preduvjet normalnom rastu je ravnoteža između potrebe za hranjivim tvarima i njihova unosa, posebice proteina, minerala i elemenata u tragovima. Kronični bolesnici gube na težini ili ne napreduju u rastu, ukoliko je količina dnevnog unosa i apsorpcije energije manja od ukupnog dnevnog utroška energije. Zaostajanje u rastu doprinose brojni drugi faktori kao što su: anoreksija, poremećaji gutanja, malapsorpcija, povraćanje i proljevi, kronična upala, kronična hipoksija i acidoza, poremećaj endokrine homeostaze GH, leptina i grelina (2,3).

### 3.7.1 KARDIOLOŠKE BOLESTI

Zaostatak rasta je česta pojava u djece s teškom srčanom bolešću bilo kojeg uzroka, prvenstveno prirođenih srčanih mana s kroničnom hipoksemijom zbog desnolijevog šanta, ali i svih drugih bolesti srca, koje su praćene kroničnom srčanom insuficijencijom. Smatra se da su glavni patogenetski čimbenici anoreksija i povećane bazalne potrebe za energijom, a zaostatak rasta može biti i glavna karakteristika srčane bolesti (2,3).

### 3.7.2 PLUĆNE BOLESTI

Cistična fibroza je i plućna i gastrointestinalna bolest. Zastoj u rastu, u djece s ovim poremećajem, može biti uzrokovan višestrukim mehanizmima, uključujući smanjen unos hrane, maldigestiju ili malapsorpciju, kronične infekcije i povećane potrebe za energijom. Imunološki nedostaci također se mogu pojaviti s plućnim simptomima i/ili zastojem u rastu, kao u slučaju bronhiektazije. Također usporavanje brzine porasta visine vidljivo je i u astmi i najizraženije je kod teških oblika bolesti, a posljedica je liječenja glukokortikoidima, uključujući inhalacijske glukokortikoide (2,3,17).

### 3.7.3 GASTROINTESTINALNE BOLESTI

Djeca s zaostatkom rasta, zbog gastrointestinalne bolesti, obično imaju veći deficit u težini nego u visini. Primijećeno je kako se u 30% djece s Crohnovom bolešću, smanjenje brzine porasta visine pojavi prije gastrointestinalnih simptoma, a u 10% djece je već ustanovljen nizak rast kada se bolest dijagnosticira. Zastoj u rastu usko je povezan s patofiziološkim zbivanjima u upalnim bolestima, kao i smanjenim unosom hrane, malapsorpcijom i/ili visokim dozama glukokortikoida koje se koriste za liječenje. Također jedna od manifestacija celijakije može biti zaostatak rasta, osobito u mlađe djece (2,3).

### 3.7.4 BOLESTI BUBREGA

Zastoj u rastu opaža se kod najmanje jedne trećine djece s kroničnom bubrežnom bolešću. Primarni uzroci usporavanja rasta, u djece s kroničnom bubrežnom bolešću, su poremećaji metabolizma hormona rasta i IGF1. Prisutni su i drugi čimbenici kao metabolička acidoza, uremija, loša ishrana, anoreksija kronične bolesti, anemija, neravnoteža kalcija i fosfata, osteodistrofija bubrega ili terapija visokim dozama glukokortikoida. Kronični bubrežni bolesnici kandidati su za terapiju hormonom rasta do transplantacije bubrega, a neki od tih bolesnika mogu imati korist terapijom hormonom rasta i nakon transplantacije. Veliki čimbenik zaostatka rasta je metabolička acidoza, koja sama po sebi također može poremetiti rast, što je vidljivo u djece s bubrežnom tubularnom acidozom (2,3).

### 3.7.5 REUMATOLOŠKE I IMUNOLOŠKE BOLESTI

Dječje reumatološke bolesti, osobito sistemski juvenilni idiopatski artritis, često su povezane s usporavanjem rasta. Ovo je rezultat proupalnih citokina povezanih s aktivnošću bolesti. Zastoj je uzrokovan i visokim dozama glukokortikoida koji se često koriste za liječenje. Uobičajeni simptomi juvenilnog idiopatskog artritisa su groznica, artralgijske, osip i limfadenopatija, uz usporavanje rasta (2,3).

Imunološke bolesti, posebice HIV infekcija, nerijetko je povezana s nedostatnim rastom. Mehanizmi uključuju anoreksiju, malapsorpciju, proljev, teške infekcije i zatajenje jednog ili više glavnih organskih sustava. Zastoj u rastu također se može pojaviti s drugim imunološkim nedostacima, kao što su uobičajena varijabilna imunodeficijencija ili sindrom teške kombinirane imunodeficijencije. Kao i kod infekcije HIV-om, vjerojatno je uključeno više čimbenika (2,3).

### 3.7.6 METABOLIČKE BOLESTI

Zastoj u rastu čest je kod djece i adolescenata s mnogim urođenim poremećajima metabolizma. Među stečenim metaboličkim bolestima najčešći je dijabetes melitus tipa 1. U prošlosti, dijabetes melitus tipa 1 je bio važan uzrok niskog ili oslabljenog rasta zbog kalorijskog deficita koji je posljedica teške glukozurije. Međutim, u današnje vrijeme se rijetko viđa zbog napretka u terapijskim mogućnostima. Djeca s dijabetesom tipa 1 imaju određeno smanjenje proizvodnje ili djelovanja IGF1, a postoji negativna korelacija između postotka hemoglobina A1c i visine odrasle osobe. Djeca s dijabetesom i vrlo lošom kontrolom glikemije razvijaju Mauriacov sindrom, karakteriziran oslabljenim linearnim rastom i odgođenim pubertetom, hepatomegalijom i Cushingoidnim značajkama (2,3).

### 3.8 IDIOPATSKI NIZAK RAST

Idiopatski nizak rast (engl. idiopathic short stature – ISS) je dijagnoza koja predstavlja nizak rast neutvrđenog uzroka i heterogene etiopatogeneze, u inače zdrave niske djece. Kod ovakvih bolesnika isključeni su svi ostali specifični uzroci niskog rasta kao što su: sistemske bolesti, endokrini poremećaj, dismorfični sindromi, mali rast za gestacijsku dob i drugi. Ova dijagnoza je prvi put upotrebljena 1975. godine, a po definiciji je Z – vrijednost jednaka ili manja od dviju standardnih devijacije od prosjeka za vršnjake, standardizirana prema dobi i spolu. Također u ove djece je prisutan normalan odgovor na stimulacijske testove hormona rasta, i normalna masa te dužina pri rođenju. Dijagnoza idiopatski niskog rasta je dijagnoza koja se postavlja isključivanjem svih ostalih uzroka, ali razlikovanje od svih ostalih mogućih uzroka zaostatka rasta može biti izazovno. Ispravna dijagnostička procjena uključuje temeljitu anamnezu, fizikalni pregled,

laboratorijske pretrage u svrhu probira, određivanje koštane dob, isključenje nedostatka i neosjetljivosti na GH, i genetsko testiranje u nekim slučajevima (2,3,18).

## 4 POREMEĆAJI PREKOMJERNOG I VISOKOG RASTA

Visok rast i prekomjerni poremećaji rasta relativno su rijetke pojave u dječjoj endokrinologiji. Primarni poremećaji rasta mogu imati prenatalni početak i uzrokovani su intrinzičnim defektom kosti i/ili vezivnog tkiva, a često su genetskog porijekla. Rast u tim stanjima često je nerazmjern i česta je pojavnost dismorfičnih karakteristika. Sekundaran prekomjerni rast je obično posljedica hormonalnih poremećaja. Prekomjerni rast može biti rezultat intrauterinih, genetskih čimbenika ili hormonske stimulacije rasta, uključujući višak GH (2,19,20).

### 4.1 PREKOMJERNI INTRAUTERINI RAST

Dojenče rođeno s duljinom i težinom iznad 90. percentila za gestacijsku dob zbog prekomjernog intrauterinog rasta, definira se kao dijete veliko za gestacijsku dob (engl. large for gestational age LGA). Ovo stanje je obično uzrokovano šećernom bolesti majke, a zahtijeva dijagnostičku obradu majke čak i u nedostatku kliničkih prezentacija bolesti. U postnatalnom razdoblju potrebno je pažljivo pratiti vrijednosti glukoze u krvi, jer intravenske infuzije glukoze mogu biti potrebne za sprječavanje teških hipoglikemičnih stanja izazvanih inzulinom. Međutim, u današnje vrijeme, najčešći uzrok i čimbenik rizika je prekomjerna tjelesna težina/pretilost majke prije trudnoće (2,19,20).



## 4.2 KONSTITUCIONALNO VISOK RAST

Kao i kod konstitucionalno niskog rasta i kašnjenja u sazrijevanju, konstitucionalno visok rast je varijanta normalnog rasta u djetinjstvu. Po definiciji, visina je između 2 i 4 SD iznad srednje visine za dob. Rodna duljina je obično normalna, a ubrzan rast postaje vidljiv 12 do 15 mjeseci života. Proporcije tijela su normalne, a vrijeme puberteta sukladno je onom u obitelji. Genetski i obiteljski čimbenici, često od oba roditelja, mogu objasniti obrazac rasta većine djece visokog rasta. Lučenje GH i razine IGF1 i IGFBP3 mogu biti u visokonormalnom rasponu, a povišeni omjeri IGF1/IGFBP3 sugeriraju veće bioraspoloživost IGF1 za ciljna tkiva. Dijagnoza konstitucionalno visokog rasta postavlja se obiteljskom anamnezom visokog rasta i nedostatka dismorfničkih obilježja, što omogućuje razlikovanje od drugih sindroma s pretjeranim rastom. Ova djeca obično imaju brzinu rasta u rasponu visoke normale, a to je oko 6 cm godišnje u razdoblju od šeste godine do puberteta. Koštana dob odgovara kronološkoj dobi (2,19,20).

Terapija smanjenja visine bazira se na primjeni gonadnih steroidi, u svrhu ubrzanja sraštavanja epifiza. Ovi terapijski postupci isključivo rezervirani za ekstremno teške slučajeve visokog rasta, a koriste se visoke doze estrogena (100300 µg etinil estradiola), odnosno visoke doze testosterona (250 1000 mg/mjesečno). Potencijalni rizici moraju se odvagnuti u odnosu na neizvjesnu kliničku korist. Istraživanja su pokazala kako su velike doze estrogena, korištene za liječenje visokog rasta kod adolescentica, povezane s povećanjem stope neplodnosti (2,19,20).

## 4.3 KLINEFELTEROV SINDROM

Klinefelterov sindrom uzrokovan je prisutnosti dva ili više X kromosoma u muškaraca, a 47,XXY je najčešći oblik, dok se mozaični kariotipovi (46,XY/47,XXY) i drugi aneuploidni kariotipovi (48,XXXY) mnogo rjeđe javljaju. Učestalost bolesti je 1:500-

1:1000 živorođenih muškaraca, a otprilike svega 10% slučajeva sindroma je dijagnosticirano prije puberteta. Prisutnost dodatnog X kromosoma dovodi do hijalinizacije i fibroze testisa, poremećene proizvodnje testosterona i neplodnosti. Novorođenčad i dojenčad sa ovim sindromom, iznimno se rijetko dijagnosticira jer, u tom razdoblju, nedostaju specifične karakteristike bolesti. Rijetko, ovisno o težini fetalne hipofunkcije testisa, genitalne abnormalnosti poput malih testisa, mikrofalusa, kriptorhizma i hipospadije mogu biti prisutni u novorođenačkom razdoblju. Ostale kliničke manifestacije uključuju abnormalne proporcije tijela, blagu mentalnu retardaciju, probleme u ponašanju, poteškoće u učenju, odgođen ili, češće, nepotpun tijek puberteta s pojavom ginekomastije. Koštana dob, ovisno o serumskim vrijednostima testosterona, može odgovarati kronološkoj ili može biti odgođena. Klinička dijagnoza potvrđuje se dokazivanjem dodatnog X kromosoma u kariotipu. Pokazalo se da gen SHOX, može utjecati na ubrzani rast u bolesnika s Klinefelterovim sindromom, dok na X kromosomu se nalaze geni sa ulogom u funkciji testisa, razvoju mozga i rasta (2,19-21).

Mogućnosti liječenja u adolescenata i odraslih razlikuju se. Gubitak spermatogonijskih stanica javlja se progresivno, a većina dječaka prolaze kroz masivnu apoptozu tijekom puberteta. Laboratorijski dokazi za hipergonadotropni hipogonadizam postaju očiti, s povišenjem razine FSH, koje obično premašuju razine LH, i razine testosterona koje su niske za dob tijekom puberteta, i rijetko se spontano povećaju do normalnog raspona odraslih muškaraca. Liječenje testosteronom može se započeti tijekom puberteta, kako bi se olakšao razvoj sekundarnih spolnih karakteristika i minimizirale psihološke komplikacije hipogonadizma, no postoji rizik od smanjenja konačne dosegnute visine. Kada postoji teški nedostatak androgena i zatajenje testisa, postupno uvođenje dugotrajne intramuskularne terapije testosteronom, do pune zamjenske doze od 200 do 300 mg svaka 2 tjedna, vratit će razinu testosterona u normalan raspon. Ostale opcije liječenja uključuju

transdermalne gel pripravke koji nude najbolji farmakodinamički profil, ali intramuskularne injekcije imaju jednostavniji način administracije. Ginekomastija može biti teška i može zahtijevati kiruršku terapiju, iako, u ovoj fazi, predloženo je liječenje inhibitorom aromataze. U bolesnika tijekom puberteta treba razgovarati o očuvanju plodnosti, odnosno o krioprezervaciji sperme. Spermiji muškaraca s Klinefelterovim sindromom, imaju tek neznatno povećanu učestalost abnormalnosti spolnih kromosoma. Nove tehnike ekstrakcije spermija iz testisa s intracitoplazmatskom injekcijom sperme, omogućila im je ostvarivanje potomstva (2,19-21).

#### 4.4 JACOBSOV SINDROM

Ovaj sindrom karakterizira kariotip 47,XYY. Prisutnost dodatnog Y kromosoma, koji se javlja između 1:500 i 1:1000 živorođenih muškaraca, je predispozicija visokom rastu. Incidencija sindroma, značajno je povećana kod muškaraca čija visina prelazi 183 cm. Ostali kliničke karakteristike uključuju hipospadiju, kriptorhizam, teške akne, radioulnarnu sinostozu, klinodaktiliju, tremor, a ponekad i neurorazvojne probleme uključujući poremećaj pažnje i hiperaktivnost (ADHD) i poremećaje iz spektra autizma (2,19).

#### 4.5 SINDROM BECKWITH WIEDEMANN

Beckwith Wiedemannov sindrom je rijedak uzrok intrauterinog prekomjernog rasta, s prijavljenom incidencijom od otprilike 1:13 700 živorođenih. Hipoglikemija je česta, a uzrokovana je hiperplazijom stanica otočića gušterače, što uzrokuje hiperinzulinemiju. Kliničke značajke uključuju pretjeran somatski rast i prekomjerni rast organa, makroglosiju, pupčane abnormalnosti (omfalokela, pupčana kila i dijastaza rektusa), kraniofacijalne abnormalnosti (hipoplazija srednjeg dijela lica, istaknuti potiljak, ravan

nosni most i visoko nepce), abnormalnosti ušne školjke, abnormalnosti bubrega i embrionalne tumore (Wilmsov tumor, hepatoblastom, neuroblastom). Prekomjerna ekspresija očevog gena za IGF2, može objasniti prekomjerni rast fetusa, ali nije identificirana postnatalna abnormalnost osovine GH/IGF. Približno 85% prijavljenih slučajeva je sporadično, dok je preostalih 15% naslijeđeno. Beckwith Wiedemannov sindrom je multigeni poremećaj, koji je rezultat disregulacije gena, povezanih sa staničnim ciklusom i kontrolom rasta, na kromosomu 11p15. Nekoliko molekularnih abnormalnosti povezano je s ovim sindromom. Najveći broj (70%) oboljelih ima defekt na kromosom 11p15, dok 15% pacijenata ima očevu uniparentalnu disomiju, odnosno dvije kopije 11p15 dobivene od oca, bez majčinskog genetskog doprinosa za tu regiju (2,19,20).

#### 4.6 SOTOSOV SINDROM

Cerebralni gigantizam, odnosno Sotosov sindrom, je autosomno dominantni poremećaj, iako većina mutacija je nastala de novo. Sotosov sindrom uzrokovan je delecijom ili mutacijom gena NSD1, koji se preslikava na 5q35. NSD1 gen kodira skup nuklearnih receptora proteinske domene 1, koji pojačava transaktivaciju androgenih receptora. U približno 10% klasičnih slučajeva Sotosovog sindroma, abnormalnosti NSD1 nisu identificirani. Djeca sa Sotosovim sindromom, također, se obično rađaju velika za svoju gestacijsku dob i pokazuju abnormalno brz rast tijekom prve 3 do 4 godine života. Tipične značajke uključuju visoko čelo, dugo usko lice i istaknutu usku čeljust, odnosno oblik glave podsjeća na izvrnutu krušku. Ostale fenotipske značajke uključuju povećanje šaka i stopala, sa zadebljanim potkožnim tkivom. Proporcije tijela su abnormalne, a raspon ruku veći je od visine djeteta za čak 5 cm. Približno 90% djece ima visinu i/ili opseg glave dva ili više SD iznad srednje vrijednosti. Brzina rasta je velika u djetinjstvu, ali s ranijim

ulaskom u pubertet dolazi do ranijeg sazrijevanja ploča rasta, tako da odrasle osobe imaju konačnu visinu blizu normalnog raspona. Makrocefalija je obično prisutna u toku cijelog života. Postoji i neprogresivni neurološki poremećaj povezan s mentalnom retardacijom i odgođenim motoričkim napredovanjem. Liječenje visokog rasta u Sotosovom sindromu se ne provodi (2,19,20,22).

#### 4.7 HOMOCISTINURIJA, MARFANOV I LOEYS-DIETZOV SINDROM

Marfanov sindrom je autosomno dominantni poremećaj metabolizma kolagena, karakteriziran hiperektenzivnim zglobovima, ektopijom leće i proširenjem korijena aorte. Visina je povećana, a proporcije tijela su abnormalne zbog prevelike duljine ekstremiteta. Dugi prsti na rukama i nogama (arahnodaktilija), pectus excavatum i skolioza se uočava u većine bolesnika. Iako se povijesno smatralo stanjem uzrokovanim mutacijama gena fibrilina koji se nalazi na kromosomu 15, trenutno uzrokom se smatra disregulacija signalizacije faktora rasta  $\beta$  koji transformira citokine (TGF $\beta$ ). Loeys-Dietzov sindrom uzrokovan je mutacijama gena TGF $\beta$  receptora, a bolesnici dijele mnoge značajke Marfanovog sindroma, osim dislokacije leće. Očekivano trajanje života skraćeno je prvenstveno zbog kardiovaskularnih manifestacija, kao što su aortna regurgitacija i disekcija. Sličan tjelesni habitus i sklonost visokom rastu, opaženi su u bolesnika s homocistinurijom, autosomno recesivnim poremećajem uzrokovanim nedostatkom cistationin- $\beta$ -sintaze. Nedostatak ovog enzima dovodi do povišenja homocisteina u krvi i urinu. Bolesnici obično izgledaju normalno pri rođenju, ali mentalna retardacija, ektopija leće, izražena kratkovidnost i/ili astigmatizam zabilježeni su u ranom djetinjstvu. Osteoporoza, skolioza i tromboembolijski fenomen (arterijski i venski), također, se mogu pojaviti. Liječenje uključuje ograničenje metionina u prehrani i, kod pacijenata koji

reagiraju, primjenu piridoksina u nekim državama. Probir novorođenčadi, za ovaj rijedak poremećaj, omogućuje vrlo ranu dijagnozu (2,19,20).

## 4.8 VISOK RAST UZROKOVAN POJAČANOM SEKRECIJOM HORMONA

### RASTA

Višak GH dobro je opisan, ali rijedak uzrok visokog rasta. Etiologija je obično funkcionalni adenom hipofize. Adenom je obično izoliran nalaz, no tumori koji proizvode GH mogu se pojaviti u kombinaciji s McCune Albrightovim sindromom, tuberoznom sklerozom, Carney kompleksom i obiteljskim izoliranim adenomom hipofize. Višak GH također može biti i posljedica nereguliranog lučenja GH kao kod neurofibromatoze. Kada se produljeni višak GH pojavi prije epifizne fuzije, ili u kontekstu odgođenog puberteta ili odsutnosti gonadotrofa, visina odraslih tipično bude iznad normalnog raspona. Dijagnoza se postavlja na temelju ubrzanog rasta koji odstupa od očekivanog obiteljskog obrasca. Starost skeleta je normalna ili blago uznapredovala. Bazalne razine GH u serumu mogu biti normalne ili povećane. Na dijagnozu upućuje i nedostatak supresije lučenja GH kao odgovor na oralno opterećenje glukozom. Normalno, oralno opterećenje glukozom potiče izlučivanje inzulina, povećanjem razine slobodnog IGF1 i naknadno, negativnom povratnom spregom, smanjenje lučenja GH. Razine IGF1 i IGFBP3 korisni su testovi probira jer koreliraju s 24-satnim lučenjem GH. Sugestivna klinička slika i laboratorijski nalazi, kliničara bi trebali potaknuti na MR regije hipotalamusa/hipofize s kontrastom. Liječenje je usmjereno na vraćanje GH/IGF1 osovine u normalu, uz očuvanje funkcije drugih hormona hipofize. Transsfenoidna resekcija može biti izbor liječenja, za dobro ograničene adenome koji proizvode GH, ali transkranijalni pristup može biti neophodan za opsežnije lezije. Adjuvantna terapija i zračenje može biti indicirano za tumore koji nisu potpuno resektabilni. Učinci zračenja obično napreduju s vremenom, odnosno, u 2 godine

GH razine se smanje na 50% početnih razina, na 75% za 5 godina i 90% za 15 godina, no čest je gubitak drugih funkcija hipofize. Somatostatinski analozi (oktreotid) mogu se koristiti za suzbijanje razine GH i normalizaciju IGF1, kao alternativa kirurškom liječenju ili liječenju zračenjem. U djece, oktreotid daje se svakodnevnim potkožnim injekcijama, a koriste se i kontinuirane potkožne pumpe (2,19,20).

#### 4.9 ESTROGENSKA REZISTENCIJA

Vrlo visok rast, kao posljedica hormonalnih poremećaja, također je opisan u rijetkim slučajevima s otpornošću na estrogen zbog mutacija u ER genu, i sekundarno zbog mutacija u genu aromataze (CYP19). Kod dječaka, rezistencija i mutacija u ER genu, je povezana s povišenim serumskim razinama estradiola i estrona, dok kod mutacije u genu aromataze, razine estradiola i estrona su vrlo niske. U obje situacije, postoji mali ili nikakav učinak estrogena, zbog rezistencije ili deficijencije. Iako su spolni razvoj i pubertet normalni, koštana dob je odgođena, a epifize kasnije sraštavaju. Stoga pubertetski nalet rasta s nastavkom rasta u odraslu dob, zaostaju. Osim toga, smanjena gustoća kosti i osteoporoza su prisutne u oba spola. U djevojčica s nedostatkom aromataze, izostaje sekundarno spolno sazrijevanje. U toku puberteta dolazi do virilizacije i pojave multicističnih jajnika, zbog povišenih gonadotropina i androgena. Nedostatak aromataze u trudnoći rezultira virilizacijom majke i njenog ženskog fetusa, zbog nakupljanja moćnih androgena koji se ne pretvaraju u estrogene (2,19,20).

## 5 RASPRAVA

Rast je najvažnije obilježje djetetovog napredovanja, a ovaj složeni biokemijski proces na kojeg utječu brojni unutarnji i vanjski čimbenici. Zaostajanje rasta intrauterino i djeca

malena za gestacijsku dob mogu, osim općenitog zaostatka rasta u djetinjstvu, imati i druge probleme u rastu i razvoju. Varijante normalnog niskog rasta su obiteljski nizak rast i konstitucionalno zaostao rast sa zakašnjelim pubertetom. U obje varijante rodna težina i duljina su normalne, a rast teče normalnom brzinom. Visina djeteta manja je od prosjeka za njegovu dob, a nalazi se u donjem rasponu očekivane visine s obzirom na roditelje. Pothranjenost je najčešći uzrok zaostatka rasta u zemljama u razvoju, a povezana je s kognitivnim deficitima u odrasloj dobi. Endokrinološki uzroci zaostatka rasta vezani za poremećaje hormona rasta i IGF1, opravdavaju primjenu nadomjesne hormonske terapije većim dozama hormona rasta, a intenzivno ubrzanje rasta vidljivo je posebice u toku prve godine primanja terapije. Druga endokrinološka stanja kao hipotireoza, višak glukokortikoida (egzogeni ili endogeni) te abnormalnosti kalcija, fosfata i vitamina D, su sekundarni uzroci zaostatka rasta, a liječenje je bazirano na liječenju i kontroli tih bolesti. Terapija hormonom rasta moguća je i u slučaju genetičkih poremećaja u sklopu kojih je zaostao rast jedna od kliničkih prezentacija, kao što je slučaj sa sindromima Prader-Willi, Noonan, Silver-Russell, i u slučaju mutacije SHOX gena. Dok u Turnerovom sindromu, nizak rast može biti jedina vanjska prezentacija bolesti, te je veoma bitno posumnjati na ovu dijagnozu kod niskih djevojčica u svrhu pravovremenog liječenja. Poremećaj rasta često prati kronične bolesti, a čimbenici koji uzrokuju usporavanje rasta su upala, malapsorpcija i anoreksija, acidoza, hipoksija... Kada se isključe svi drugi uzroci zaostalog rasta, dijagnoza koja je preostala je dijagnoza idiopatskog niskog rasta. Poremećaji prekomjernog rasta su relativno rijetki u dječjoj endokrinologiji, a mogu biti posljedica intrinzičnih čimbenika, često genetskih, ili ekstrinzičnih pa govorimo o hormonalnim poremećajima. Prekomjerni intrauterini rast najčešće je posljedica prekomjerne tjelesne težine trudnice, dok se u prošlosti većinom vezao za šećernu bolest majke. Normalna varijanta visokog rasta je konstitucionalno visok rast, a liječenje, stoga,



nije potrebno. Dismorfični sindromi, kao uzroci prekomjernog rasta, idu sa drugim karakterističnim obilježjima, bilo da je riječ o kraniofacijalnim abnormalnostima, ili tjelesnim defektima, a liječenje, u vidu usporavanja rasta, se većinom ne provodi, nego je usmjereno na druge abnormalnosti koje su dio kliničke slike ovih sindroma. Pojačana sekrecija hormona rasta je najčešće vezana za adenom hipofize, a zlatni standard liječenja je kirurško odstranjivanje tumora.

## 6 ZAKLJUČAK

Neosporivo je kako poremećaji rasta mogu uzrokovati brojne poteškoće za fizičko i psihičko dobrostanje djeteta, stoga je, od velike važnosti, ove poremećaje analizirati, dijagnosticirati i liječiti na vrijeme. Ispravne terapijske odluke, u vezi s poremećaja rasta, moraju uključivati jasno razumijevanje složenosti procesa rasta, odnosno, kliničar mora biti svjestan spoznaje kako postoji više čimbenika koji istovremeno utječu na brzinu rasta djeteta. U mnogim slučajevima, prvi i najvažniji korak je kritička i pažljiva analiza djetetovog stanja, koja omogućuje razlikovanje normalnih varijacija u rastu od poremećaja za koje je liječenje zaista potrebno.

## 7 SAŽETAK

Dva najčešća uzroka niskog rasta su obiteljski nizak rast i konstitucionalno usporen rast sa zakašnjelim pubertetom, koji su normalne varijante rasta. Patološki uzroci niskog rasta su intrauterini zaostatak rasta, pothranjenost, endokrinološki uzroci, genetičke i sistemske bolesti.

Povećan rast može se javiti kao jedan od simptoma u nizu bolesti dječje dobi, ali mogu biti i normalna varijanta rasta kao u slučaju konstitucionalno visokog rasta. Patološki

uzroci visokog rasta su Klinefelterov, Jacobsov, Beckwith Wiedemann, Sotosov, Marfanov i Loeys Dietzov sindrom. Prekomjeren rast vidljiv je i kod pojačane sekrecije hormona rasta, homocistinurije i estrogenske rezistencije.

Ključne riječi: rast, sindrom

## 8 SUMMARY

The two most common causes of low growth are familial short stature and constitutional delay of growth and puberty, which are normal growth variants. Pathological causes of short stature are intrauterine growth restriction, malnutrition, endocrine causes, genetic and systemic diseases.

Increased growth can occur as one of the symptoms in a number of childhood diseases, but it can also be a normal variant of growth as in the case of constitutional tall stature.

Pathological causes of high growth are Klinefelter, Jacobs, Beckwith Wiedemann, Sotos, Marfan and Loeys Dietz syndrome. Excessive growth is also seen in increased secretion of growth hormone, homocystinuria and estrogen resistance.

Key words: growth, syndrome

## 9 LITERATURA

1. Mardešić D. i sur. Pedijatrija. VIII izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Normal Growth and Growth Disorders | Pediatric Endocrinology: Principles and Practice, 3e | AccessPediatrics | McGraw Hill Medical [Internet]. [citirano 30. svibanj 2022.]. Dostupno na:

<https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?sectionid=249999285&bookid=2947&Resultclick=2>

3. Causes of short stature - UpToDate [Internet]. [citirano 30. svibanj 2022.].  
Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/causes-of-short-stature?search=silverussel&sectionRank=1&usage\\_type=default&anchor=H20&source=machineLearning&selectedTitle=1~9&display\\_rank=1#H297546998](https://www.uptodate.com/contents/causes-of-short-stature?search=silverussel&sectionRank=1&usage_type=default&anchor=H20&source=machineLearning&selectedTitle=1~9&display_rank=1#H297546998)
4. Rajkumar V, Waseem M. Familial Short Stature. StatPearls [Internet]. 28. siječanj 2022. [citirano 03. lipanj 2022.]; Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559123/>
5. Hindmarsh PC, Brook CGD. Final height of short normal children treated with growth hormone. Lancet (London, England) [Internet]. 06. srpanj 1996. [citirano 04. lipanj 2022.];348(9019):13–6. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8691923/>
6. Bierich JR. 6 Constitutional delay of growth and adolescence. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1992.;6(3):573–88.
7. Aguilar D, Castano G. Constitutional Growth Delay. StatPearls [Internet]. 01. srpanj 2021. [citirano 08. lipanj 2022.]; Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539780/>
8. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. Pediatr Clin North Am [Internet]. 01. travanj 2019. [citirano 08. lipanj 2022.];66(2):403–23. Dostupno na:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819345/>
9. Nijjar JK, Stafford D. Undernutrition and growth in the developing world. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes [Internet]. 01. veljača 2019. [citirano 10. lipanj 2022.];26(1):32–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30507697/>

10. Himes JH. Bone growth and development in protein-calorie malnutrition. *World Rev Nutr Diet* [Internet]. 1978. [citirano 10. lipanj 2022.];28:143–87. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/99885/>
11. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP. Growth and Growth Disorders. *Endocrinol Clin Pract* [Internet]. 31. listopad 2020. [citirano 10. lipanj 2022.];83–105. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279142/>
12. Saari A, Pokka J, Mäkitie O, Saha MT, Dunkel L, Sankilampi U. Early Detection of Abnormal Growth Associated with Juvenile Acquired Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 01. veljača 2021.;106(2):E739–48.
13. Robinson I, Gabrielsson B, Klaus G, Mauras N, Holmberg C, Mehls O. Glucocorticoids and growth problems. *Acta Pædiatrica*. 1995.;84:81–6.
14. Ranke MB, Saenger P. Turner's syndrome. *Lancet*. 28. srpanj 2001.;358(9278):309–14.
15. Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: An update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 01. veljača 2018.;25(1):67–73.
16. Spiteri BS, Stafrace Y, Calleja-Agius J. Silver-Russell syndrome: A review. *Neonatal Netw*. 2017.;36(4):206–12.
17. Ui -C Huan H, Ai L, Avid D, Llen BA, Osorok IRK, Osenstein EJR, i ostali. Risk of Persistent Growth Impairment after Alternate-Day Prednisone Treatment in Children with Cystic Fibrosis. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003233421204> [Internet]. 23. ožujak 2000. [citirano 12. lipanj 2022.];342(12):851–9. Dostupno na: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200003233421204>
18. Vlaški J, Katanić D, Jovanović Privrodski J, Kavečan I, Vorgučin I, Obrenović M. Idiopathic short stature. *Srp Arh Celok Lek* [Internet]. 2013. [citirano 12. lipanj 2022.];141(3–4):256–61. Dostupno na: [www.srp-arh.rs](http://www.srp-arh.rs)

19. Ambler G. Overgrowth. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2002.;16(3):519–46. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12464232/>
20. The child with tall stature and/or abnormally rapid growth - UpToDate [Internet]. [citirano 14. lipanj 2022.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/the-child-with-tall-stature-and-or-abnormally-rapid-growth?search=tall-stature&source=search\\_result&selectedTitle=1~33&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H69599654](https://www.uptodate.com/contents/the-child-with-tall-stature-and-or-abnormally-rapid-growth?search=tall-stature&source=search_result&selectedTitle=1~33&usage_type=default&display_rank=1#H69599654)
21. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag PE. Klinefelter's syndrome. Lancet. 17. srpanj 2004.;364(9430):273–83.
22. Lane C, Freeth M. Sotos Syndrome. Chromatin Signal Neurol Disord [Internet]. 01. kolovoz 2019. [citirano 16. lipanj 2022.];219–34. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1479/>

## 10 ŽIVOTOPIS

Ena Žderić rođena je 15.12.1996. u Dubrovniku. Pohađala je Osnovnu školu Vladimira Nazora u Pločama. Opću gimnaziju fra Andrije Kačića Miošića u Pločama, završava 2015. Iste godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, kojeg završava 2022. godine.