

SMANJEN RAST - VAŽNOST RANE DETEKCIJE

Dragan Katanić

*Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine
Medicinski fakultet Novi sad
Republika Srbija*

Centralni endokrini dirigent je hipotalamus, a hipofiza je prva violina endokrinog orkestra. Njen najvažniji hormon je ACTH, koji putem kortizola obezbeđuje energiju glukoneogenezom. TSH putem T₃ zagreva telo, omogućavajući brže hemijske reakcije u homeoterma (članovi ekspedicija na Arktiku imaju stalno diskretno viši TSH, radi održavanje telesne temperature). Stoga su, evluciono, ACTH i TSH najvažniji pituitari i zato su najotporniji na zračenja, toksine i virusne infekcije. Svi ostali hormoni hipofize nisu bitni za svakodnevni život (hormon rasta, prolaktin, gonadotropini, adiuretin, oksitocin) i predstavljaju luksuzne funkcije. Radi štednje energije, one postaju dormantne u fazama akutnog ili hroničnog stresa (psihosocijalno uslovljen nizak rast, agalaktija, amenoreja, impotencija).

Luksuzne funkcije odvijaju se noću, kada nema velikog rashoda energije, što prate cirkadijalni ritmovi hormona. Endokrinologija spavanja ukazuje da tokom noći ACTH počinje da pada i TSH se smanjuje, dovodeći telo u stanje mini-hibernacije. Sa druge strane, ostali hipofizni hormoni tokom noći rastu:

- Hormon rasta se luči najviše noću u visokim pulsevima;
- Prolaktinska noćna plima repariše celularni imunitet, oštećen tokom dana stresnim skokovima kortizola, a kod dojilja obezbeđuje naviranje mleka za početak dana;
- Gonadotropini su noću visokih vrednosti, tako da je testosteron najviši ujutru oko osam časova;
- Adiuretin je noću povišen jer se ne unosi tečnost;
- Oksitocin je noću viši, tako da je, hronobiološki, najviše porođaja u ranim jutarnjim satima (ὄζυς τόκος=brz porođaj); on je hormon porođaja (uterinih kontrakcija), produkcije mleka (putem mamilarne stimulacije) i hormon empatije, potreban novoj porodilji, radi brige o novorođenčetu.

Hormon rasta se luči u pulsevima, sa periodima niske koncentracije između njih (slično EKG snimku). Velika je šansa da uzimanje uzorka krvi padne baš u inter-pulsne faze, tako da taj način provere nivoa hormona rasta nije informativan. Stoga se kapacitativnost hipofize za hormon rasta određuje stimulativnim dinamskim testovima ili se uzorak vadi noću, kada je sekrecija hormona rasta najveća.

Za razliku od hormona rasta, nivo njegovog glasnika IGF-1 je konstantan (nema cirkadijalni ritam i ima dug poluživot od 12 sati), te je dobar skrining-pokazatelj sekrecije hormona rasta.

Tokom detinjstva i adolescencije, hormon rasta nije uvek najvažniji faktor rasta. Za intrauterini rast, najvažnija je insulinska porodica, u ranom uzrastu to je ishrana, tokom predškolskog perioda dominiraju tireoidni hormoni, u školskom uzrastu hormon rasta, a u pubertetu su to polni hormoni.

Normalna dinamika rasta se može pratiti putem mnemotehnike za tri sprata rasta - u prve četiri godine se cifre prepolovljavaju (Tabela 1.), te na četvrti rođendan dete treba da je najmanje 100 cm. Potom važi pravilo tri slova P (od Pete godine do Puberteta, raste se Pet centimetara godišnje), da bi tokom puberteta brzina rasta bila ista kao tokom druge godine. U navedeni prosek se ne uklapaju Holandani, Hercegovci i Crnogorci, koji su najviši u Evropi.

Tabela 1. Dinamika rasta-Growth velocity

UZRAST	PRIRAST (cm/god)	DUŽINA – VISINA (cm)
O godina (rođenje)	fetalni rast	50
Prva godina	25	75
Druga godina	12,5	87,5
Treća godina	6,25	93,75
Četvrta godina	6,25	100
Peta godina-Pubertet	5	Početak puberteta: dečaci oko 150 Početak puberteta: devojčice oko 140
Pubertet	12,5	Finalna visina muškarca: oko 175 Finalna visina žene oko: 162

Prvi klinički znaci puberteta (Tanner 2) su pojava pupoljka mlečnih žlezda kod devojčica i uvećanje volumena testisa na 4 ml (duži dijametar 2,5 cm) - do tada važi pravilo 3P.

Do drugog rođendana se govori o dužini (i meri se ležeći u supinaciji), a potom, kada se fiksira lumbalna lordoza, se meri stojeći i naziva visinom. Na rast negativno utiču hronična oboljenja (celijakija, cistična fibroza, hronična bubrežna insuficijencija) i patnja (emotivno stanje) deteta. Kada dete nema dovoljnu pažnju i ljubav, usporiće se rast i odložiti pubertet, zbog eksczesnog lučenja somatostatina (hormona tuge). Tada se naziva psihosocijalno uslovljen nizak rast, prisutan obično posle ratova u domu za siročad i dečjim selima, a češće nakon razvoda, tokom rada roditelja u inostranstvu, odlaska oca u vojsku ili zauzetosti roditelja naučnim radom; ovaj tip niskog rasta pokazuje nadoknadni rast (*catch up*) kada se situacija popravi ili normalizuje. Stoga je rast indikator hronične fizičke ili psihičke patnje i zaustavlja se radi štednje energije. Procena i praćenje rasta je u domenu pedijatra.

Genetski faktor ima veliki značaj. Ukoliko dete nasledi polovinu gena za visinu od majke i polovinu od oca, u normalnim uslovima će verovatno dostići genetski potencijal visine, koji se dobija kada se na aritmetičku sredinu roditelja doda 6,5 cm za dečake ili oduzme 6,5 cm za devojčice, zato što je prosečna razlika odraslog muškarca i žene 13 cm.

Definitivna (prediktivna) visina računa se na osnovu trenutne pozicije, koštane starosti i statističkih tabela (metoda *Bayley-Pinneau*). Najčešće korišćen atlas za određivanje koštane starosti je *Greulich-Pyle*; potpuno adekvatan je i *Gilsanz-Ratib*. Ukoliko se genetski potencijal i prediktivna visina razlikuju više od 10 cm, potrebno je isključiti patološka stanja.

Definicija niskog rasta podrazumeva visinu ispod trećeg percentila. Fiziološka varijanta podrazumeva porodično nizak rast i konstitucionalno usporeno sazrevanje, dok je patološki nizak rast veoma heterogena kategorija.

Numeričke (sindrom *Turner* kariotipa 45,X ili varijante) i strukturne aberacije hromozoma (sindrom *Prader-Willi-Labhart* - delecija hromozoma 15 ili maternalna uniparentalna disomija) vezane su za nizak rast, gde je indikovana terapija hormonom rasta (bez prethodnog testiranja). Kasno otkrivanje sindroma *Turner* nosi duplu patnju - nizak rast i nemogućnost pravovremene indukcije puberteta. Mnogi drugi sindromi (*Noonan, Cockayne, Bloom*) uključuju smanjen rast u svojoj prezentaciji.

Deficit hormona rasta je obično vezan za patologiju srednje linije, gde se nalazi i hipofiza (centralni incizor, rasep usne i nepca, anomalija korpus kalozuma, ageneza septum peluciduma, kriptorhizam), ređe je stečen (trauma glave-presentatio pelvina, zlostavljanje, saobraćajni akcident), zračenje (kod neurolukemije), histiocitoza, neoplazme, autoimuni hipofizitis, infekcije (tuberkulozni meningitis, encefalitis).

Posebnu kategoriju čine deca rođena sitna (*Small for Gestational Age-SGA*), gde pomaže mnemotehnika vezana za broj DESET (Tabela 2).

Tabela 2. Deca mala za gestacijsku dob-Small for Gestational Age

Definicija	<10. percentila dužine/težine za gestacijsku dob
Epidemiologija	10% novorođenčadi se rađa kao SGA (sitna)
Terapija	10% SGA novorođenčadi ne nadoknadi visinu do 4. rođendana
Visina	10 cm će biti niži od genetskog potencijala bez terapije hormonom rasta
Komplikacija	10% će razviti metabolički sindrom bez terapije hormonom rasta

Ovaj mehanizam niskog rasta je otkriven kada je, na kraju drugog svetskog rata, u Holandiji vladala velika glad, te su rađane sitne bebe (novorođenčad). Daljim praćenjem je primećeno da su ove osobe niže kao odrasli i sklone metaboličkom sindromu. Ukoliko do svog četvrtog rođendana ova deca ne nadoknade visinu, indikovana je terapija hormonom rasta (bez prethodnog testiranja). SGA kategoriji pripada *Silver-Russell* sindrom.

U većini zemalja u okruženju, indikacije za terapiju hormonom rasta su:

- Deficit hormona rasta (0,03 mg/kg/dan)
- Sindrom *Prader-Willi-Labhart* (0,03 mg/kg/dan ili 1 mg/m²/dan)
- *Small for Gestational Age* (0,03 mg/kg/dan)
- Sindrom *Turner* (0,045 mg/kg/dan)
- Hronična bubrežna insuficijencija (0,045 mg/kg/dan).

U zemljama višeg standarda, hormon rasta se daje deci sa idiopatski niskim rastom i drugim sindromima.

Oprez, smanjenje doze ili ukidanje hormona rasta je potrebno u sledećim situacijama:

- Ukoliko se SGA detetu daje više od duple doze (preko 0,06 mg/kg) moguća kardiomiopatija fatalnog toka
- *Prader-Willi-Labhart* sindrom sa krizama apneje
- Srčane mane koje dovode do hipertrofije leve komore
- Nuspojave (glavobolja usled *pseudotumor cerebri*, hramanje usled displazije zglobova kuka, tumor *de novo* ili recidiv).

Prilikom prvog susreta sa detetom niskog rasta, potrebni su:

1. Pregled deteta (visina, težina, stepenovanje polnog razvoja po Tanneru, volumen testisa, traganje za sindromnim stigmatama)
2. Podaci o porođajnim merama (gestacija, dužina, težina), radi provere da li pripada SGA kategoriji
3. Podaci o hroničnim oboljenjima ili terapiji (duže peroralno ili parenteralno davanje kortikosteroida zbog katabolnog efekta anulira učinak hormona rasta).
4. Prepis kretanja visine sa sistematskih pregleda i unos u kartu rasta (Svetske zdravstvene organizacije ili *Center for Disease Control-CDC*)
5. Maksimalna visina roditelja i put razvoja roditelja (menarha majke – barba oca)
6. Rtg leve šake i doručja (dozvoljeno odstupanje od kalendarskog uzrasta je ± 1 godina u školskom i $\pm 10\%$ u predškolskom uzrastu).

Praćenje terapije hormonom rasta je auksološko (velocitet rasta), radiološko (Rtg leve šake i doručja) i laboratorijsko (slobodan ili ukupan IGF-1, IGFBP-3, tireoidni status).

Literatura

1. Künzel W, Jensen A. The endocrine control of the fetus. Berlin: Springer-Verlag; 1988.
2. <http://www.chospab.es/biblioteca/DOCUMENTOS/Atlas of Hand Bone Age.pdf>
3. Zdravković D, Vlaški J, Sajić S, Živić S, Katanić D, Šaranac Lj, Milenković T, Jelenković B. Nizak rast u detinjstvu i adolescenciji - Vodič za otkrivanje, dijagnostiku i lečenje dece i adolescenata niskog rasta (drugo izdanje). Udruženje pedijatara Srbije, 2011.
4. Vlaški J, Katanić D, Jovanovic-Privrodski J, Kavecán I, Vorgucin I, Obrenovic M. Idiopathic Short Stature. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141(3-4): 256-261.
5. Bassi F. Disordine dell'accrescimento somatico. In: Giusti G, Seno M, eds. *Endocrinologia-Fisiopatologia e clinica*. Firenze: USES; 1988; p. 969-1046.