

Идиопатски низак раст

Јован Влашки^{1,2}, Драган Катанић^{1,2}, Јадранка Јовановић Привродски^{1,2}, Ивана Кавечан^{1,2},
Ивана Воргучин^{1,2}, Милан Обреновић^{1,2}

¹Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад, Србија

²Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Раст је сложен процес и основно обележје дечјег узраста, а посматрање његовог тока даје увид у физиолошка и патолошка збивања у организму. Статистички, низак раст је одступање од вредности висине за узраст и пол (у одређеној средини) које се налази испод -2 скорa стандардних девијација или мање од -2 стандардне девијације, односно испод 3. перцентила. Развој молекуларне генетике много је допринео унапређењу дијагностичке ендокринологије. Анализа генотипа болесника се не сме вршити без узимања класичне анамнезе, детаљног клиничког прегледа и одговарајућег испитивања. Код болесника с идиопатским ниским растом искључени су специфични узроци као што су: недостатак хормона раста, Тарнеров синдром, низак раст због мале тежине на рођењу, интраутерина ретардација раста, мали раст за гестациону доб, дисморфолошки синдроми и хроничне болести деце. Искључивањем наведених узрока остаје велика група деце с ниским растом која обухвата болеснике са генетски ниским растом или породичним ниским растом и оне који су ниски у односу на генетски потенцијал, а који би могли имати и неко препознато ендокринолошко оштећење. Идиопатски низак раст представља низак раст непознатог узрока и хетерогене етиопатогенезе, а одликује га нормалан одговор хормона раста током стимулационих тестова (>10 ng/ml или 20 mJ/l), без других поремећаја, с нормалном телесном масом и дужином детета на рођењу. Код идиопатског ниског раста скор стандардне девијације је мањи од -2,25 (од -2 до -3) или мањи од 1,2 перцентила. То су уједно и критеријуми за почетак терапије хормоном раста. Код деце ниског раста постоји психичка и социјална патња. Циљеви терапије хормоном раста су постизање нормалне висине и нормалне брзине раста током детињства.

Кључне речи: хормон раста; поремећаји раста; телесна висина

УВОД

Раст је сложен биолошки феномен и веома важан део развоја деце. Раст даје одређену специфичност, како физиологији, тако и патологији дечјег узраста, а посматрање његовог тока је добар показатељ физиолошког, односно патолошког збивања у организму [1].

Ендокринолог се у свакодневном раду често сусреће с особама ниског раста, чија је дефиниција арбитарна. Статистички, низак раст представља одступање од вредности висине за узраст и пол (у одређеној средини) које се налази испод -2 скорa стандардних девијација (SSD или Z-скор) или мање од -2 SD, односно испод 3. перцентила.

Низак раст се класификује у две групе:

1) Физиолошки облици ниског раста (генетски/породични, успорени и комбиновани) чине 84–89% узрока ниског раста. У многим студијама је објављена наведена учесталост физиолошких облика ниског раста. Међутим, ако је раст испод -3 SD, тада 50% деце у основи ниског раста има патолошке узроке ниског раста, односно болест. Према томе, што је дете ниже у односу на антропометријске вредности остале деце истог узраста и пола из своје средине, тиме је већа могућност да је у основи његовог ниског раста патолошки процес [2].

2) Патолошки облици ниског раста (органски условљени узроци ниског раста) чине 11–16% свих облика ниског раста. Одликују их смањена брзина раста, различита ухрањеност (слабије ухрањена деца хронично пате од обољења органа и система, а гојазна и ниска деца имају ендокринолошки поремећај), различит изглед и поремећене пропорције [3-9].

ИДИОПАТСКИ НИЗАК РАСТ

Дијагноза идиопатског ниског раста (енгл. *idiopathic short stature* – ISS) први пут је употребљена 1975. године. ISS представља низак раст непознатог узрока и хетерогене етиопатогенезе, а одликује га нормалан одговор хормона раста током стимулационих тестова (>10 ng/ml или 20 mJ/l), без других поремећаја, с нормалном телесном масом и дужином детета на рођењу. Недостатак хормона раста (енгл. *growth hormone deficiency* – GHD) искључује ISS. Саставни елемент дијагнозе чини удруженост ниског раста са психичком и социјалном патњом ове деце.

Код деце са ISS SSD или Z-скор је -2 SSD или мање од -2 SSD. У Сједињеним Америчким Државама терапијске индикације за примену хормона раста чине вредности SSD мање од -2,25 SSD или ниже од 1,2 перцентила [10].

Correspondence to:

Jovan VLAŠKI
Institut za zdravstvenu zaštitu
dece i omladine Vojvodine
Hajduk Veljkova 10
21000 Novi Sad
Srbija
vlaskijovan@gmail.com

Сматра се да се у ентитет *ISS* може класификовати 1,2% опште популације и 2,5% деце. Између 60% и 80% деце чија је телесна висина (ТВ) испод -2 *SSD* припада групи деце са *ISS*, која укључује и децу с породично ниским растом, успореним сазревањем, комбинацијом успореног сазревања и породично ниског раста и децу са неуросекреторном дисфункцијом [3, 4].

Деце ниског раста је тзв. дијагностичка слагалица где клинички фенотип, ендокринолошке одлике и генетски чиниоци могу допринети категорисању болесника у специфичне дијагностичке групе. Развој молекуларне генетике много је допринео унапређењу дијагностичке ендокринологије. Анализа генотипа болесника се не сме вршити без узимања класичне анамнезе, без детаљног клиничког прегледа и одговарајућег испитивања. Код болесника са *ISS* искључени су специфични узроци као што су: *GHD*, Тарнеров синдром, низак раст због мале тежине на рођењу, интраутерина ретардација раста (енгл. *intrauterine growth retardation – IUGR*), мали раст за гестациону доб (енгл. *small for gestational age – SGA*), дисморфолошки синдроми и хроничне болести деце. Искључивањем наведених узрока остаје велика група деце ниског раста која обухвата децу са генетски ниским растом или породичним ниским растом и оне који су ниски у односу на генетски потенцијал, а који би могли имати и неко непрепознато ендокринолошко оштећење. У ширем смислу, ако болесници из ове групе имају непрепознати недостатак хормона раста, добро ће реаговати на терапију хормоном раста, а ако имају резистенцију на хормон раста, могу бити кандидати за лечење рекомбинантним фактором раста *I* који је сличан инсулину (енгл. *recombinant human insulin-like growth factor I – rhIGF-I*). Остаје дилема када генетске анализе могу да помогну у предвиђању одговарајућег терапијског модалитета [6, 10, 11, 12].

Према мишљењу многих аутора, одређивање нивоа фактора раста 1 сличног инсулину (енгл. *insulin-like growth factor 1 – IGF-I*) и протеина 3 који везује фактор раста сличан инсулину (енгл. *insulin-like growth factor-binding protein 3 – IGFBP-3*) није од велике помоћи, као код *GHD* и неосетљивости на хормон раста (енгл. *growth hormone insensitivity – GHI*). *IGF-I* може показивати нормалне или повишене вредности. Одређивање *IGF-I* може помоћи у класификацији подгрупа деце с недостатком хормона раста (енгл. *growth hormone – GH*) или резистенцијом на *GH*. Поједини облици *ISS* узроковани су оштећењем осовине *GH-IGF-I* [10].

Особе са *ISS* имају ниске вредности *IGF-I*, али величина може стварати одређен ниво *IGF-I* као одговор на краткотрајну примену *GH*. Поједине особе су резистентне на *GH*. Низак ниво *IGF-I* указује или на непрепознат недостатак *GH* или на резистенцију на овај хормон [13, 14].

Генетичке анализе мутације једног гена дале су огроман допринос разумевању физиологије регулације раста. Поставља се питање да ли оваква истраживања могу помоћи у предвиђању одговора на терапију хормоном раста или на терапију са *IGF-I*.

Постоји широка варијабилност фенотипа код болесника који имају истоветне мутације. Хетерозиготни носиоци мутација за рецепторе хормона раста (енгл. *growth hormone receptor – GHR*) бележе се код мање од 5% особа са *ISS*, али је њихова улога да узрокују поремећај раста још неразјашњена. Изузеци су поједине мутације са доминантно негативним ефектом за које је утврђено да ометају раст.

Описују се следећи гени код којих су могуће мутације које се доводе у везу са *ISS*: 1) хомеобокс ген одговоран за низак раст (енгл. *short stature homeobox – SHOX*); 2) ген за витамин Д (1,25-дихидрооксивитамин Д₃) рецептор (енгл. *vitamin D (1,25.dihydroxyvitamin D3) receptor – VDR*); 3) ген за рецептор натриуретског пептида Б – гванилат-циклаза Б (рецептор за атријални натриуретски пептид Б) (енгл. *natriuretic peptide receptor B/guanylate cyclase B (atriuretic peptide receptor B) – NPR2*). Анализе мутације једног гена не дају прецизну предикцију фенотипа и не могу предвидети одговор на терапију са *GH* или терапију применом *IGF-I*. Ендокринолошки поремећаји имају већу корелацију с фенотипом, те стога могу бити бољи водич у терапијским одговорима.

Ген *SHOX*

Овај ген је локализован на кратком краку полних хромозома *Xp22.33; Yp11.3*. Он даје инструкције за синтезу протеина који регулишу активност других гена. Због ове улоге, ген *SHOX* се назива и транскрипционим фактором. Ген *SHOX* је део веће породице хомеобокс гена, који делују током раног ембрионалног развоја. *SHOX* протеини су есенцијални у развоју скелета, што има посебно важну улогу у расту и сазревању костију руке и ногу. Једна копија овога гена се налази на сваком полном хромозому (*X* и *Y*) у региону званом „псеудо-аутозомни регион“. Гени овог региона се налазе на оба хромозома, те тако особе женског пола имају две функционалне копије гена *SHOX* у свакој ћелији. Делције гена *SHOX* или мутације гена су установљене код особа са *ISS*. Међутим, поједине особе с таквим обликом ниског раста и мутацијама гена *SHOX* ипак имају суптилне скелетне неправилности. Сматра се да је овај ген одговоран за око 4% случајева деце са *ISS*. Одговоран је за раст епифизне хрскавице. Висина деце с мутацијом овога гена је за око 20 *cm* мања од очекиване. Уколико се терапија хормоном раста започне довољно рано, може се постићи раст од 15 *cm*. Овај ген је укључен у различите друге синдроме с поремећајем раста, као што су Леи-Вајлов (*Leri-Weill*), Лангеров (*Langer*) и Улрих-Тарнеров (*Ulrich-Turner*) синдром [15, 16].

Ген *VDR*

Овај ген је локализован на дугом краку хромозома 12 (*12q13.12*). Уочено је да је *VDR* полиморфизам настао услед супституције *G* базе са *A* базом одређеног

нуклеотида, који се назива „G-алел“. G-алел се открива много чешће него A-алел код деце и адолесцената са ISS. Много активнији алел код ове деце даје релативан ризик за ISS од 1,33 до 1,9, за хетерозиготе и хомозиготе за овај алел. Сматра се да G-алел може бити одговоран за 34% случајева ISS [17, 18].

Ген NPR2

Овај ген је локализован на кратком краку хромозома 9 (*9p21-p12*). Хетерозиготне мутације овога гена су удружене са ISS. Сматра се да је у просеку 1:700 особа хетерозигот за ову мутацију и 1:30 особа са ISS [5, 10, 19, 20].

ОСНОВНА ТЕРАПИЈА

Хормон раста

Циљеви терапије применом GH су постизање нормалне висине и нормалне брзине раста током детињства. Код деце са ISS терапија са GH први пут је примењена у САД 2003. године одобрењем Америчког завода за примену хране и лекова (енгл. *Food Drugs Administration – FDA*) и отада се постепено прихвата и у другим земљама. Терапија се уводи када је ТВ испод $-2,25$ SSD или $<1,2$ перцентила. Примарни аспекти у одређивању започињања увођења терапије су аукулоски и психосоцијални, а не биохемијски (одређивање секреције GH) [10, 20].

Терапијска доза GH која се примењује је $0,025$ – $0,05$ mg/kg ТМ дневно, а горња граница терапијске дозе је $0,07$ mg/kg ТМ дневно. Применом GH добија се повећање SSD за $1,52$ – $1,85$, а на годишњем нивоу од $0,3$ до $0,5$ SSD. Средњи прираст у ТВ је $1,3$ SSD (око 8 cm) и креће се од потпуног терапијског изостанка до највишег од $+3$ SSD (до 20 cm). У једној студији лечење је трајало $4,4$ године и добијен је прираст у ТВ од 8 до 20 cm [10, 11].

Најбољи почетак лечења деце применом GH је након пете године, а најкасније на почетку пубертета. Критеријуми за прекидање ове терапије су када је коштана старост већа од 16 година код дечака, односно 14 година код девојчица, а брзина раста на годишњем нивоу до 2 cm (код оба пола). Као критеријум за прекид терапије може да послужи позиција у номограму, односно у стандардима раста $10.$ перцентил или више, односно постизање генетског потенцијала [10].

При примени терапије са GH неопходне су контроле детета сваких 3 – 6 месеци ради мерења ТВ, брзине раста, ТМ, пубертетског развоја, метаболизма глукозе (*HgbA1c*), процене кардиоваскуларног и онкогеног ризика, праћења развоја сколиозе, хипертрофије тонзила, епифизеолизе фемура, одређивања нивоа IGF-I и IGFBP-3. Повећање нивоа IGF-I преко $2,5$ SSD значи да терапијску дозу GH треба смањивати. Свакако је неопходно узети у обзир и субјективан осећај задовољства детета, односно дететове породице [21–28].

ДРУГЕ ТЕРАПИЈСКЕ МОГУЋНОСТИ

Рекомбинантни IGF-I

Примена рекомбинантног IGF-I индикована је код израженог недостатка IGF-I, при нормалном лучењу GH или резистенцији на GH [25].

Препоручена доза је 40 – 80 μ g/kg дневно, подељено у две дозе. Подаци говоре о повећању раста од $3,8$ до $7,3$ cm годишње, с нормализацијом нивоа IGFBP-3, супресијом лучења GH и нормализацијом инсулинске сензитивности.

Нежељена дејства су бројна, а најчешће се наводе: хипокалијемија, едем папиле оптичког живца, парализа фацијалног живца, повећање ТМ, појава акромегалије и сл. [12].

Комбинација рекомбинантног IGF-I и IGFBP-3

Рекомбинантни IGF-I и IGFBP-3 дају се у односу $1:1$ s.c. једном дневно у дози $0,5$ – 1 mg/kg (што је еквивалентна доза IGF-I од 100 – 200 mg/kg) [12].

Инхибитори ароматазе

Могу бити селективни и неселективни, као и стероидни (*exemestane*) и нестероидни (анастрозол, летрозол). Потпомажу раст инхибирајући стварање естрогена. Нису показали јединствен, потврђан и позитиван ефекат. Поједине студије наводе прираст у ТВ за $5,1$ cm током 18 месеци лечења овим модалитетом [11]. Код девојчица се ова терапија не примењује због непотврђеног дејства ових лекова и малобројних студија које су их обрађивале [29].

Комбинација терапијске примене инхибитора ароматазе са GH показале у будућности резултате и могућности примене [24, 25].

Аналози гонадорелина

Новији подаци говоре о знатном повећању ТВ ($0,6$ SD; $4,2$ cm за три и по године лечења) и повећању SSD [11]. Већина аутора сматра да ова терапија нема неке значајне ефекте и да је не треба препоручивати. За успорени пубертетски развој, конгениталну надбубрежну хиперплазију, психолошке проблеме и повећање густине костију, заједно са терапијом применом GH, у будућности се може узети у обзир [10, 30].

Анаболни стероиди

Анаболни стероиди (оксандролон) повећавају брзину раста у краћем временском периоду, али нема битних доказа да утичу на повећање ТВ код одраслих. Обавезно треба пратити сазревање костију, а у случају

знатног одступања, односно убрзања коштаног сазревања у односу на хронолошко доба, треба прекинути примену терапије. Постоји ризик и од хепатотоксичности.

Тестостерон се примењује код дечака који споро сазревају, али како смањује крајњу ТВ, не препоручује се дужа примена код дечака са *ISS*.

ПСИХОСОЦИЈАЛНА ПОДРШКА

Низак раст може бити важан фактор настанка психосоцијалних проблема детета са *ISS*, као што су: социјална незрелост, инфантилизам, недостатак самопоуздања, малтретирање од стране вршњака и сл. У литератури се наводи да је значај ове терапије и у томе што ТВ у одраслом добу виша за 5 *cm* смањује стопу самоубиства за око 9% [12, 31, 32].

Када се поглед већ усмерава ка будућности и посматрању детета у његовој психолошкој индивидуалности, која се нужно формира у ужој и широкој заједници, потребно је и кратко се осврнути на чиниоце који у томе учествују. У свакој људској заједници, без обзира на ниво њене развијености, важе одређене нормe, неписана и писана правила, међу којима су и стандарди у погледу пожељног или прихватљивог физичког изгледа њених чланова. Различита људска друштва међусобно се разликују по толерантности према различитости уопште, а посебно према различитости у погледу физичких карактеристика. Мера ове толерантности сразмерна је мери демократичности, односно стварне развијености датог друштва. У оквиру једног друштва налазимо различите подгрупе (поткултуре) са својим специфичним стандардима, који од једне до друге поткултуре могу бити веома различити, чак и супротни. Појединац током свог живота може припадати различитим поткултурама (социокултурно окружење примарне породице, адолесценти, професионална припадност и др.), те ће се стога прилагођавати и донекле различитим стандардима. Улога породице у којој се појединац у детињству формира од пресудног је значаја за изградњу његовог става о сопственом физичком изгледу. Овај став може бити примерен, реалан, а може бити и неодговарајући уколико се усмери ка потцењивању, односно прецењивању, и обично је праћен сличним ставовима о другим карактеристикама личности, те се може говорити о комплексима инфериорности, односно супериорности. Сама чињеница одступања од стандарда у погледу физичког изгледа или, специфичније говорећи, у погледу ниског или високог раста, не изазива аутоматски један

од ових комплекса. Негативно вредновање у оквиру примарне породице створиће основе за структурисање комплекса инфериорности/супериорности, који се онда могу продубити или ублажити у каснијим поткултурама којима ће појединац у току свог живота припадати. На лоша вредновања сопственог физичког изгледа особа може реаговати различитим психолошким механизмима одбране, чији ће избор зависити од опште структуре личности дате особе. Ови механизми могу бити примитивни (који троше веће количине тзв. психичке енергије), као што су потискивање и негација („Ја нисам пренизак“; „Ја нисам превисок“), али и савршени и сложени, као што су компензација („Јесте да сам пренизак/превисок, али сам зато паметан/занимљив/шармантан“) и сублимација, најразвијенији механизам одбране („С обзиром на то да сам тако низак/висок, постаћу цокеј/кошаркаш“). Мада ће особа с већим одступањем од стандарда у погледу ТВ вероватно у свом животу наилазити на различита лоша вредновања средине којој припада, реакција оваквог вредновања првенствено ће зависити од већ постојећег става према властитом изгледу и личности и од одговарајућих психолошких одбрамбених механизма [33].

ЗАКЉУЧАК

На основу досадашњих клиничких искустава, препоручена терапија *ISS* применом *GH*, уз досадашње мере опреза и изнетих ауксолошких и биохемијских параметара, најбоља је опција за дете с овим проблемом. Поглед у будућност је оптимистичан, са вероватним мултитерапијским приступом. Благовременом дијагнозом и раним лечењем отклониће се узрок патње детета са *ISS* и тиме омогућити његов несметан физички и психички развој.

Будуће студије ће се развијати у три главна правца:

- 1) молекуларна генетика, протеомика, фармакогеномика и прецизније одређивање и мерење осетљивости хормона раста и *IGF-I*;
- 2) психосоцијални аспекти и отвореност студија истраживања;
- 3) фармакотерапија (нпр. комбинација *GH*, гонадотропин-ослобађајућег хормона, инхибитора ароматазе или рекомбинантни *IGF-I/IGFBP-3*).

Свакако треба укључити и студије епигенетике, која није новина, јер је на утицај епигенетских фактора указано још 1942. године, али се у последњој деценији везује и за ентитет ниског раста.

LITERATURA

1. Živić S, Vlaški J. Rast. 1st ed. Niš: Prosveta; 2000.
2. Vlaški J, Katanić D. Rast i razvoj. In: Jadranka Jovanović Privrodski, editor. Pedijatrija. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2012. p.35-47.
3. Wit JM. Idiopathic short stature: reflections on its definition and spontaneous growth. *Horm Res Suppl.* 2007; 67:50-7.
4. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008; 18(2):89-110.
5. Brook C, Brown R. Problems of Growth in Childhood. In: Brook C, Brown R, editors. *Handbook of Clinical Paediatric Endocrinology.* 1st ed. Oxford: Blackwell; 2008. p.45-52.
6. Bhangoo A, Anhalt H, Rosenfeld RG. Idiopathic short stature. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology.* 5th ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p.51-62.
7. Kavečan I. Urođeni poremećaji metabolizma – klinički pristup. In: Jadranka Jovanović Privrodski, editor. Pedijatrija. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2012. p.207-44.
8. Vorgučin I, Naumovic N, Vlaški J, Katanic D, Konstantinidis G. Predictive values of metabolic syndrome in children. *Cent Eur J Med.* 2011; 4(6):379-85.
9. Jovanovic-Privrodski JD, Kavecan II, Obrenovic MR, Buonadonna LA, Bukvic NM. Autism and hypoplastic corpus callosum in a case of monocentric marker chromosome 15. *Pediatr Neurol.* 2009; 41(1):65-7.
10. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al; on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:4210-7.
11. Albertsson-Wikland K. Growth hormone in children with idiopathic short stature. *BMJ.* 2011; 342:d1248.
12. Savage MO, Camacho-Hübner C, David A, Metherell LA, Hwa V, Rosenfeld RG, et al. Idiopathic short stature: will genetics influence the choice between GH and IGF-I therapy? *Eur J Endo Suppl.* 2007; 157:33-7.
13. Zdravković D, Vlaški J, Sajić S, Živić S, Katanić D, Šaranac Lj, et al. Nizak rast u detinjstvu i adolescenciji. Vodič za otkrivanje, dijagnostiku i lečenje dece i adolescenata niskog rasta. 2nd ed. Beograd: Udruženje pedijatar Srbije; 2011.
14. Vlaški J, Katanić D. Idiopatски низак раст. Zbornik predavanja. 14. Seminar Pedijatrijske škole Srbije; 2011 Jun 5-11, Zlatibor, Srbija. Beograd: Udruženje pedijatar Srbije; 2011. p.233-7.
15. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007; 44(5):306-13.
16. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(3):1402-6.
17. Dempfle A, Wudy SA, Saar K, Hagemann S, Friedel S, Scherag A, et al. Evidence for involvement of the vitamin D receptor gene in idiopathic short stature via a genome-wide linkage study and subsequent association studies. *Hum Molec Genet.* 2006; 15(18):2772-83.
18. Xiong DH, Xu FH, Liu PY, Shen H, Long JR, Elze L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are linked to and associate with adult height. *J Med Genet.* 2005; 42:228-34.
19. Olney RC, Bükülmez H, Bartels CF, Prickett TC, Espiner EA, Potter LR, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1229-32.
20. DiVall SA, Radovick S. Deciphering the genetics of stature – another piece of the puzzle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1218-9.
21. Vlaški J, Katanić D, Vorgučin I. Konstitucionalno uspareno sazrevanje u dečaka i novine u terapiji. Zbornik radova. Pedijatrijski dani Srbije i Crne Gore. Niš; 2004. p.125-7.
22. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K, Chipman JJ, Rose SR, et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5188-96.
23. Tanaka T. Sufficiently long-term treatment with combined growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue can improve adult height in short children with isolated growth hormone deficiency (GHD) and non-GHD short children. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007; 5:471-81.
24. Hintz RL. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: clinical studies. *Growth Horm IGF Res.* 2005; 15:6-8.
25. Wit JM, Rekers-Mombarg LT. Dutch Growth hormone Advisory Group. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocr Metab.* 2002; 87:604-11.
26. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocr Metab.* 2004; 89:3140-8.
27. Dunkel L. Management of children with idiopathic short stature. *Eur J Endocrinol.* 2006; 155:35-8.
28. Vlaški J. New aspects of premature puberty. *Med Pregl.* 2004; 57(5-6):203-7.
29. Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. *Clin Endocrinol.* 2006; 64:510-3.
30. Vlaški J, Katanić D, Kavečan I, Dautović S, Vorgučin I. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency – case report. *Med Pregl.* 2008; 61(3-4):183-6.
31. Sandberg DE, Bukowski WM, Fung CM, Noll RB. Height and social adjustment: are extremes a cause for concern and action? *Pediatrics.* 2004; 114:744-50.
32. Katanić D, Vlaški J. Klinička pedijatrijska dijabetologija. 1st ed. Novi Sad: Symbol; 2007.
33. Vlaški J. Antropološka i biohemijska procena rasta sa posebnim osvrtom na nizak rast [PhD thesis]. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2002.

Idiopathic Short Stature

Jovan Vlaški^{1,2}, Dragan Katanić^{1,2}, Jadranka Jovanović Privrodski^{1,2}, Ivana Kavečan^{1,2}, Ivana Vorgučin^{1,2}, Milan Obrenović^{1,2}

¹Institute for Children and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

²Medical Faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Growth is a complex process and the basic characteristic of childhood growth monitoring provides insight into the physiological and pathological events in the body. Statistically, the short stature means departure from the values of height for age and sex (in a particular environment), which is below -2 standard deviation score, or less than -2 standard deviation, i.e. below the third percentile. Advances in molecular genetics have contributed to the improvement of diagnostics in endocrinology. Analysis of patients' genotypes should not be performed before taking a classical history, detailed clinical examination and appropriate tests. In patients with idiopathic short stature specific causes are excluded, such as growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature due to low birth weight, intrauterine growth retardation, small for gestational age, dysmorphology syndromes and chronic childhood diseases. The exclusion of abovementioned

conditions leaves a large number of children with short stature whose etiology includes patients with genetic short stature or familial short stature and those who are low in relation to genetic potential, and who could also have some unrecognized endocrine defect. Idiopathic short stature represents a short stature of unknown cause of heterogeneous etiology, and is characterized by a normal response of growth hormone during stimulation tests (>10 ng/ml or 20 mJ/l), without other disorders, of normal body mass and length at birth. In idiopathic short stature standard deviation score rates <-2.25 (-2 to -3) or <1.2 percentile. These are also criteria for the initiation of growth hormone therapy. In children with short stature there is also the presence of psychological and social suffering. Goals of treatment with growth hormone involve achieving normal height and normal growth rate during childhood.

Keywords: growth hormone; growth disorders; body height

Примљен • Received: 14/06/2011

Прихваћен • Accepted: 19/07/2011