

VISOKI RAST

JASMINKA JAKŠIĆ*

Visoki rast označava rast >2 SD od prosječne visine za dob, spol i određenu populaciju. Mogu ga uzrokovati kromosomski ili genetski poremećaji te endokrinološki poremećaji, ali isto tako može predstavljati varijantu normalnog rasta. Predviđanje konačne visine ključni je faktor za odluku o terapijskom postupku. Iako je visoki rast u današnjem društvu prihvatljiviji nego nekada, psihosocijalni problemi ostaju glavni razlog za primjenu terapije. Terapija spolnim hormonima (estrogeni i testosteron) općenito je prihvaćena, premda postoje različita mišljenja o tome kada započeti terapiju, koju dozu primijeniti, koliko je smanjenje konačne visine te koje su moguće dugoročne nuspojave. Obitelj mora biti upoznata sa svim do sada poznatim rizicima i koristima liječenja.

Deskriptori: VISOKI RAST, PREKOMJERNI RAST, PREDVIĐANJE KONAČNE VISINE, TERAPIJA

Pojam visokog odnosno prekomjernog rasta "overgrowth" označava niz stanja koja uključuju endokrinološke poremećaje, sindrome s poznatim genetskim mutacijama, ali i one s nepoznatim mehanizmima te normalne varijante rasta. Postnatalni rast je kompleksan proces kojeg određuje međusobni utjecaj genetskih, hormonskih i okolišnih faktora. Patogeneza mnogih stanja koja uzrokuju prekomjerni rast do danas još nije razjašnjena. Godine 1997. nađen je novi gen nazvan SHOX (short stature homeobox containig gene) koji je smješten na kratkom kraku pseudoautosomalne regije spolnih kromosoma (1). Osobe s većim udjelom SHOX-a uz dodatnu insuficijenciju gonada imaju duže ekstremitete uz konačno visoki rast (2).

Novija istraživanja pokazala su povezanost između polimorfizma CYP 19 (aromataza) gena i Y kromosoma s varijacijama u haplotipu što ima za posljedicu razliku u konačnoj visini od 4,2 cm (3). Poremećaj u ekspresiji gena koji potiču i inhibiraju rast u specifičnim tkivima u

pojedinih stadijima razvoja, smatra se glavnim uzrokom prekomjernog rasta u sindromima koje karakterizira visoki rast (4). Visoki rast jednog ili oba roditelja u djece s konstitucionalno visokim rastom također upućuje na genetsku povezanost.

Utjecaj endokrinoloških faktora na rast je nedvojbjen. Uredno funkcioniranje somatotropne osovine (hormon rasta - inzulinu slični faktori rasta "insulin like growth factor, IGF") ključno je za regulaciju postnatalnog rasta. Prema populacijskim studijama koncentracije hormona rasta i IGF-I pozitivno koreliraju s visinom (5). Sistemske hormoni koji stimuliraju stvaranje i lučenje IGF-I i IGF-II su paratiroidni hormon, hormon rasta i estrogeni. Kortizol, vitamin D te lokalni faktori inhibiraju lučenje IGF-I i IGF-II (6). Međusobno djelovanje spolnih hormona i somatotropne osovine posebno je važno za regulaciju pubertetskog rasta i konačne visine. S druge strane, spolni hormoni imaju direktan utjecaj na zone rasta. Pokazalo se da estrogeni imaju važnu ulogu u zatvaranju epifiznih pukotina. Osobe s deficitom spolnih hormona ili rezistencijom na spolne hormone (manjak aromataze ili defekt za estrogenske receptore), kasnije postižu zatvaranje epifiznih pukotina, što rezultira visokim rastom (7). Važnost hormona štitnjače

je u njihovom direktnom djelovanju na kost. Indirektno oni djeluju tako da stimuliraju lučenje hormona rasta iz hipofize, posredno povećavajući i serumsku koncentraciju IGF-I (8).

Prekomjerni rast može biti generaliziran, kada je zahvaćen linearni rast što rezultira visokim rastom, može zahvatiti samo regiju (npr. hemihipertrofija, makrocefalija) ili sustav (npr. debljina, uznapredovala koštana dob), a može biti i prolazan kao npr. u preuranjenom pubertetu. *Klasifikaciji* poremećaja s visokim rastom može se prići na više načina od kojih niti jedan nije idealan, jer u pojedinim slučajevima dolazi do preklapanja (npr. hormonski poremećaj u osnovi može biti genetski uvjetovan) (Tablica 1) (9). U *primarnim* poremećajima bilo kromosomskog ili genetskog porijekla rast je često neproporcionalan uz dimorfična obilježja.

Klinefelterov sindrom (najčešći kariotip 47 xxy u 93% slučajeva) javlja se s učestalošću od 1:500 do 1:1000 živorođene muške novorođenčadi. Visoki rast je prisutan i prije puberteta s karakteristično dugim nogama, što je djelomično uzrokovano sporim i nepotpunim razvojem puberteta. Smanjen omjer gornjeg prema donjem segmentu tijela uočava se od treće godine života. Raspon gornjih

*Opća bolnica Šibenik, dječji odjel

Adresa za dopisivanje:
Dr. sc. Jasminka Jakšić, dr. med.
Opća bolnica Šibenik, dječji odjel
22000 Šibenik, S. Radića 83
E-mail: jasminkajaksic@hotmail.com

Tablica 1.
Klasifikacija visokog rasta

Table 1
Classification of overgrowth

Primarni poremećaji rasta	Sekundarni poremećaji rasta
<p>Kromosomski poremećaji</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinefelterov sindrom (47,XXY) - 48,XXXY sindrom - 47,YYY sindrom - 47,XXX sindrom - Fragilni X sindrom <p>Genetski sindromi povezani s visokim rastom</p> <ul style="list-style-type: none"> - Marfanov sindrom - Sotos sindrom - Weaver sindrom - Beals sindrom - Homocistinurija - Neurofibromatoza <p>Genetski sindromi povezani s neonatalnom makrosomijom</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beckwith-Wiedemann sindrom - Nevo sindrom - Simpson-Golabi-Behmel sindrom - Bannyan-Riley-Ruvalcabe/Cowden sindrom - Perlman sindrom 	<p>Prekomjerna sekrecija hormona rasta</p> <p>Tumori koji luče hormon rasta</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pituitarni adenom (somatotropni, somatotropno-mamotropni) - Pituitarna hiperplazija ili adenom (McCune-Albright sindrom) - MEN-I - adenomi s ektopičnom sekrecijom hormona rasta <p>Tumori koji luče rilizing hormon za hormon rasta</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ektopični - Intrakranijalni (hipotalamički ili intraselarni gangliocitomi) - Ekstrakranijalni (karcinoid, pluća, oči, pankreasa, nadbubreg) <p>Akromegaloidizam</p> <p>Preuranjeni pubertet (pravi, lažni)</p> <p>Manjak ili neosjetljivost na spolne hormone</p> <ul style="list-style-type: none"> - sindrom neosjetljivosti na androgene - XY gonadna disgeneza - Poremećaji sinteze testosterona - manjak 17α-hidroksilaze - manjak 17β-hidroksisteroid dehidrogenaze - Rezistencija na estrogene - Manjak aromataze <p>Hipertireoza</p> <p>Hiperinzulinemija</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipodistrofični sindromi
<p>Normalne varijante visokog rasta</p> <p>Konstitucionalno visoki rast</p> <p>Egzogena debljina</p>	

udova nije povećan i nešto je manji ili isti kao i tjelesna visina. U djetinjstvu koštana dob prati kronološku. Konačna visina je za oko 10 cm viša od XY muškaraca, a iznosi prosječno 185,6 cm (10, 11).

Nedavna istraživanja o povezanosti veće količine SHOX gena s visokim rastom u osoba s gonadalnom disgenezom, pružaju moguće objašnjenje visokog rasta i kod osoba s Klinefelterovim sindromom koji imaju tri i više kopija SHOX-a (2). Ostale karakteristike ovog sindroma su primarni hipogonadizam i neplodnost, ginekomastija, psihosocijalni problemi, povećana sklonost malignim oboljenjima te povećani rizik za kardiovaskularne

bolesti. Terapija testosteronom (oralno ili parenteralno) preporučena je u dobi od 11-12 godina kako bi se inducirao pubertet i prevenirale tjelesne i psihičke posljedice hipogonadizma. Za dugotrajnu supstitucijsku terapiju predlažu se implantati testosterona, kožni flasteri ili gel (11).

Marfanov sindrom je autosomno-dominantni poremećaj vezivnog tkiva s učestalošću javljanja od 1:10000 do 1:20000. Spolovi su podjednako zahvaćeni. Osnovni uzrok je mutacija fibrilin-I gena na 15. kromosomu. Obilježavaju ga mišićnokoštani, očni i kardiovaskularni poremećaji. Od koštanih poremećaja ka-

rakteristični su visoki rast, dugi i tanki udovi, arahnodaktilija, smanjen omjer gornjeg prema donjem segmentu tijela (ispod 2 SD), povećan raspon ruku, dugi prsti i stopala, deformacije prsnog koša, skolioza i kifoza u 60-100% oboljelih (12). Najčešće očne promjene su subluksacija leće, teška miopija i ablacija mrežnice. Kardiovaskularne promjene su po život opasne, a najčešće se manifestiraju kao proširenje aorte sa ili bez disecirajuće aneurizme te prolapsom mitralne valvule. Prosječna konačna visina je 177 cm za žene i 187 cm za muškarce (13). Terapija spolnim hormonima, s kojom bi se smanjila konačna visina i spriječio nastanak kifoze i skolioze prihvatljiva je u nekih bolesnika s Marfanovim sindromom. Ipak, potreban je krajnji oprez, jer su metode kojima se predviđa konačna visina u ovom slučaju nesigurne, a postoji i opasnost od povećanja vaskularnih komplikacija (12, 13).

Sotosov sindrom (cerebralni gigantizam) javlja se s učestalošću od 1:10000 do 1:50000. Uzrok je nepoznat. Najčešće se javlja sporadično, ali su opisani i slučajevi autosomno dominantnog nasljeđivanja. Promjene na NSD1 genu na 5. kromosomu, koje su 2002. godine opisali Kurotaki i suradnici, smatraju se uzrokom Sotosovog sindroma (14, 15). Obilježava ga prenatalni i postnatalni visoki rast. Porodna duljina za dječake u prosjeku je 55,6 cm (+2,8 SD), a za djevojčice je 57,3 cm (+3,5 SD). Povećana brzina rasta karakteristična je za prve godine života. Koštana dob obično je ubrzana za 2-4 godine tokom djetinjstva. Pubertet može započeti ranije, premda u okviru normalnih granica. Iako su porodna dužina te visina u djetinjstvu oko +3 SD, konačna visina je unutar gornjih granica normale i iznosi +1,8 SD za žene te +1,5 SD za muškarce. Najveći dio visokog rasta čine disproporcionalno dugi udovi. Druge karakteristike su makrokranija, dolikocefalija, izbočeno čelo, hipertelorizam, naglašena brada, visoko nepce, prerano izbijanje zubi, kongenitalne srčane greške, rizik za tumore u djetinjstvu. Osim neonatalne hipotonije i ranih teškoća pri hranjenju, često se opisuju i strukturne promjene središnjeg živčanog sustava. Socijalni i problemi ponašanja su česti. Endokrinološki poremećaji nisu

nađeni. Sekrecije HR, IGF-I i IGF-II su uredne. U 14% pacijenata postoji povećan rizik za intoleranciju glukoze. Terapija visokog rasta u Sotosovom sindromu rijetko se razmatra. Terapeutski postupci uglavnom su usmjereni na teškoće u učenju i probleme ponašanja (12).

Homocistinurija je autosomno recesivni poremećaj u metabolizmu aminokiselina, a javlja se s učestalošću od 1:200000 živorođene djece. Karakteristična obilježja su visoki rast, marfanoidni izgled s dugim i tankim udovima, arahnodaktilija, mentalna retardacija, subluksacija leće, osteoporoza i sklonost tromboembolijama. Etiologija visokog rasta je nepoznata. Koncentracije hormona rasta i IGF su uredne. Uz odgovarajuću dijetu, konačni rast je u granicama normale (prosječno +1,73 SD) (12, 13). Premda je *neurofibromatoza* češće karakterizirana niskim rastom, pojedini oboljeli mogu biti visoki, mršavi, imaju makrocefaliju ili hemihiperplaziju udova i prstiju. Smatra se da je gigantizam u takvih bolesnika uzrokovan tumorom koji luči hormon rasta (16). *Sekundarni* poremećaji rasta najčešće su hormonski uvjetovani.

Pituitarni gigantizam i akromegalija su rijetki poremećaji uzrokovani prekomjernom sekrecijom hormona rasta. Hipersekrecija hormona rasta u djetinjstvu ima za posljedicu gigantizam, u kasnijoj adolescenciji visoki rast i akromegaliju, dok je samo akromegalija jedino obilježje nakon zatvaranja epifiznih pukotina. Prevalencija akromegalije/gigantizma je oko 40-70 pacijenata na milijun u populaciji, od kojih oko 3% imaju pituitarni gigantizam (17). Najčešći uzrok (99%) hipersekrecije hormona rasta je pituitarni adenom ili hiperplazija. McCune-Albrightov sindrom nalazimo u oko 20% pacijenata s pituitarnim gigantizmom, koji imaju pituitarnu hiperplaziju ili adenom (18). U oko 1% pacijenata s gigantizmom, uzrok je ektopična hipersekrecija rilizing hormona za hormon rasta, koja može potjecati iz gangliocitoma u hipotalamusu ili unutar sele kao i iz perifernih tumora (najčešći, u 69% slučajeva, je karcinoid smješten u plućima ili u probavnom traktu, dok se u 23% slučajeva radi o tumoru otočića gušterače) (19).

U djetinjstvu, kliničkom slikom dominiraju ubrzani linearni rast i makrocefalija. U pubertetu i adolescenciji javljaju se akromegalične karakteristike poput povećanja distalnih dijelova tijela, grube crte lica, povećana donja čeljust i jezik, razmaknuti zubi, stanjeni prsti na rukama i nogama. Profuzno znojenje, kifoza, deformacije zglobova, artropatije i bolovi u zglobovima su česti. Glavobolja, kompresija vidnog živca, ispadi vidnog polja, također su opisani u literaturi. Često postoji hipogonadizam ili zakašnjeni spolni razvoj (13, 19). Koncentracije hormona rasta, IGF-I i IGFBP-3 su povišene. Na testu opterećenja glukozom ("zlatni standard" za postavljanje dijagnoze) i TRH testu izostaje supresija hormona rasta (20). Davanjem L-dope paradoksalno se snižava razina hormona rasta. Mnogi pacijenti imaju značajno povišenu koncentraciju prolaktina, što je rezultat postojanja adenoma koji, osim što izlučuje hormon rasta, luči i prolaktin (13, 19). Magnetska rezonanca je slikovna metoda izbora za prikaz hipotalamo-hipofizne regije. Ako se pacijenti s pituitarnim gigantizmom ne liječe postižu ekstremno visoki rast - prosječno oko 225 cm. Najviša osoba, opisana u literaturi, bila je visoka 271,8 cm (21).

Transfenoidalni kirurški zahvat je terapijski izbor za pituitarne mikro i makro adenome uz radioterapiju kao dodatno liječenje. Medikamentozno liječenje dugodjelujućim analogom somatostatina - octreotidom, pokazalo se uspješno u liječenju odraslih kako zbog stalne supresije hormona rasta i IGF-I, tako i zbog smanjenja veličine tumora. Primjena octreotida može biti uspješna kod ekstrahiranih tumora s etopičkim lučenjem rilizing hormona za hormon rasta. Iskustva u djece s ovom vrstom terapije su ograničena. Bromkriptin - agonist dopamina, djelotvoran je u smanjivanju koncentracije hormona rasta i IGF-I u pacijenata s pituitarnim adenomom, iako ne dovodi do normalizacije sekrecije hormona rasta. Zato se može primijeniti kao dodatna terapija analozima somatostatina (19, 22).

Akromegaloidizam je rijetki poremećaj karakteriziran prekomjernim rastom, visinom i akromegaličnim obilježjima uz urednu koncentraciju hormona rasta

i IGF-I. Kod ovih pacijenata nije nađena pituitarna hiperplazija niti adenom. Klinička slika slična je onoj kod akromegalije i pituitarnog gigantizma: visoki rast, ubrzani rast u djece uz povećanje okrajina, akromegalični izgled lica, glavobolja, umor, hiperhidroza, bolovi u zglobovima i hipertenzija u oko 50% bolesnika. U serumu ovih bolesnika nađena je bjelanjčevina molekularne težine 70.000 kDa koja stimulira rast (23). *Hipertireoza i preuranjeni pubertet* često su povezani s ubrzanim rastom u djetinjstvu i uznapređovalom koštanoj dobi, ali je konačna visina unutar normalnih granica (13, 23).

Hiperinzulinizam - Lipodistrofični sindromi su rijetke bolesti koje mogu biti nasljedne ili stečene. Zajedničke karakteristike su im: potpuni ili djelomični gubitak masnog tkiva, inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija, hiperlipidemija i dijabetes melitus bez ketoze. Ostale karakteristike su visoki rast, povećana brzina rasta, uznapređovala koštana dob, akromegalična obilježja, velike ruke, stopala i uši, izbočena donja čeljust (23).

Konstitucionalno visoki rast je normalna varijanta rasta, a definira se kao visina jednaka ili viša od +2 SD od prosječne visine za dob, spol i određenu populaciju u odsutnosti patoloških stanja povezanih s visokim rastom. Javlja se s učestalošću od 3-10% u normalnoj populaciji i predstavlja najčešći uzrok visokog rasta (24). Često su jedan ili oba roditelja visoki što upućuje na genetski utjecaj. Prosječna porođna dužina u djece s konstitucionalno visokim rastom je na 75. percentili (+0,7 SD). S 4 godine prosječna visina im je +2,5 SD. Između četvrtke i devete godine prosječna visina je +2,75 SD. Prosječna brzina rasta sa 6 mjeseci je iznad 97. percentile, s 4 godine je na 97. percentili i smanjuje se, tako da je u dobi od 9 godina na 50. percentili (25). Djeca s konstitucionalno visokim rastom imaju relativno duge udove s većom učestalošću kifoze i skolioze u odnosu na ostalu djecu. Dijagnoza se obično lako postavlja na temelju pažljivo uzete obiteljske anamneze, podataka o visini roditelja, karakterističnoj krivulji rasta, normalnoj koštanoj dobi, nedostatku dizmorfičnih znakova karakterističnih za sindrome s visokim rastom kao i isključivanju mo-

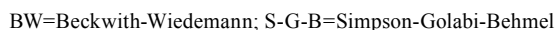


Figure 1
Diagnostic approach to overgrowth

Koncentracije hormona rasta i IGF-I su u granicama normale za dob, iako je poznato da lučenje hormona rasta može biti pojačano uz paradoksalni odgovor na hiperglikemiju i stimulaciju s tireotropnim hormonom (TRH) (6, 26). Koncentracija IGF-II također može biti povišena kao i odnos IGF/IGFBP što omogućava da veće koncentracije slobodnih IGF djeluju na ciljna tkiva uzrokujući prekomjerni rast u osoba s konstitucionalno visokim rastom (27). Tauber i suradnici pokazali su da je sekrecija hormona rasta različita u visoke djece. Neka djeca imala su čak sniženu koncentraciju hormona rasta. Autori su zaključili da su takvi nalazi više povezani s pubertetskim stupnjem razvoja nego s nenormalnom sekrecijom hormona rasta (28).

i poslovnog statusa (30, 31). Raniji radovi, međutim, izvještavali su o psihosocijalnim problemima osoba s visokim rastom, a odnosili su se na društveno neprihvatanje, zadirkivanje, probleme oko izbora zvanja, depresiju, kifotično držanje, probleme s izborom odjeće i obuču itd. (32).

Da bi izbjegli ove probleme Tanner i suradnici razvili su kompjuterizirani model (Computer-Assisted Skeletal Age System - CASAS), ali iako točniji, ima nedostataka (37). Modeli s kojima se predviđa konačna visina osnivaju se na podacima za rast u neselekcioniranoj skupini djece s normalnim rastom. Pouzdanost predviđanja konačne visine izražava se matematički kao razlika između predviđene konačne visine i stvarno postignute visine s prosječno 25 godina starosti (9). Za djecu čija je visina iznad +2 SD od srednjih vrijednosti za normalnu populaciju, bilo bi bolje koristiti metodu za određivanje konačne visine koja bi se temeljila na uzorku visoke djece. Predviđanja su pouzdanija za djevojčice nego za dječake. Pouzdanost raste i s uznapredovalijom koštanom dobi. Unatoč svemu, srednja apsolutna pogreška u pojedinoj metodi, još je uvijek značajna i iznosi 2,3-5,3 cm za dječake te 1,8-3,7 cm za djevojčice (9, 13). Kako bi se postiglo što točnije predviđanje konačne visine de Waal i suradnici predložili su regresijsku jednadžbu za izračunavanje konačne visine osoba s konstitucionalno visokim rastom (Tablica 2) (23).

Tablica 2.

Regresijska jednadžba za predviđanje konačne visine u osoba s konstitucionalno visokim rastom

Table 2

Regression equations for predicting final height in constitutionally tall stature

Dječaci

$$\text{Konačna visina} = 213,66 + (0,62 \times V) + (0,29 \times CV) - (10,49 \times \text{KrD}) - (12,98 \times \text{KD}) + [0,72 \times (\text{KrD} \times \text{KD})]; \text{RSD} = 2,6 \text{ cm}$$

Djevojčice

$$\text{Konačna visina} = 130,53 + (0,76 \times V) + (0,15 \times CV) - (5,63 \times \text{KrD}) - (1,51 \times \text{KD}) - (6,19 \times \text{KD}) + [0,39 \times (\text{KrD} \times \text{KD})]; \text{RSD} = 2,6 \text{ cm}$$

V = visina; CV = ciljna visina; KrD = kronološka dob; KD = koštana dob (izražena prema standardima Greulich-Pyle atlasu); RSD = rezidualna standardna devijacija

Terapija se obično preporuča samo kad se očekuje da će konačna visina biti iznad +2-3 SD ili 198 cm za dječake i 183 cm za djevojčice (13, 31, 38, 39). Od 1950. godine u terapiji se primjenjuje suprafiziološke doze spolnih hormona (estrogeni i testosteron) da bi se postiglo zatvaranje epifiznih pukotina i na taj način smanjila konačna visina. Do početka sedamdesetih godina prošlog stoljeća u terapiji se koristio stilbestrol u dozi od 1 do 5 mg dnevno, dok istraživanja nisu pokazala njegovu povezanost s karcinomom rodnice (40). Nakon toga najčešće korišten preparat je etinil estradiol. U početku korišten je u visokim dozama od 300 do 500 µg dnevno. Prema sadašnjim spoznajama doza od 100 µg dnevno dovoljno je djelotvorna za postizanje smanjenja konačne visine (6, 13, 39, 41, 42).

Umjesto 100 µg etinil estradiola jednako se uspješno mogu primijeniti konjugirani estrogeni u dozi od 7,5 do 11,25 mg dnevno ili neki drugi estrogene npr. 17β estadiol u dozi od 8 mg (43, 44). Estrogeni se obično kombiniraju s progesteronom (medroksiprogesteron) u dozi 5-10 mg dnevno prvih deset dana u mjesecu da se izazove cikličko krvarenje (13, 39, 41-44). Prosječna redukcija konačne visine ovom terapijom kod djevojčica je 2,1-10,0 cm. Prema Dopu i suradnicima, nakon učinjene korekcije smanjenje konačne visine bilo je samo 1,1-2,4 cm (6).

Kod dječaka terapija se provodi dugodjelujućim esterima testosterona (testosteron propionat, enantat i dekanat) i to 250 mg muskularno svaka dva tjedna uz povećanje doze na 500 mg svaka

dva tjedna nakon prvog mjeseca terapije. Pretpostavlja se da testosteron djeluje tako da aromatizira u estrogen. Međutim, kod dječaka s visokim rastom na terapiji testosteronom brzina rasta nije se smanjila, već se čak i povećala u ranim stadijima puberteta (6, 9, 13, 42). Zbog toga su Decker i suradnici u terapiju uz testosteron uključili i 100 µg dnevno etinil estrogena (45). Međutim, s tim nisu postigli očekivano smanjenje brzine rasta kao ni očekivanu prednost u smanjenju konačne visine. Učinak suprafizioloških doza testosterona na redukciju konačne visine kretao se od 4,7 do 7,5 cm (13).

Alternativa visokim dozama spolnih hormona su niske doze i to za djevojčice 35-50 µg dnevno etinil estrogena, a za dječake 25-50 µg/m² estera testosterona svaka tri tjedna. S ovim načinom terapije želi se inducirati pubertet, jer se pokazalo da je terapija uspješnija ako se započne u ranijoj dobi (9, 13, 41). Međutim, zbog mogućih psihosocijalnih posljedica općenito je prihvaćeno da se s terapijom ne započinje prije nego što dob odgovara 10. percentili prvog stadija pubertetskog razvoja, što se kod djevojčica poklapa s prosječno 11 godina, a kod dječaka s 12 godina. Poželjno je da se koštana dob kontrolira svakih 6 mjeseci, a terapija se provodi kontinuirano i to u djevojčica barem do koštane zrelosti od 15,5 godina, a kod dječaka do barem 17 godina. To se ujedno poklapa s 1% preostalog rasta u oba spola po BP metodi, a potvrda je potpuno ili gotovo potpuno zatvaranje epifiznih pukotina šake, zapešća i koljena na radiološkoj snimci (6, 9, 13).

Terapiju prate neke neželjene komplikacije. Često se kratkoročno kod djevojčica javlja: debljina, mučnina, glavobolja, pojačana pigmentacija bradavica i areola dojki te vaginalni iscjedak. Tromboembolija je rijetka dok maligna oboljenja nisu opisana. Učinak na hipotalamo-hipofizno-gonadalnu osovinu je u potpunosti reverzibilan, menstruacija se javlja unutar mjesec do šest mjeseci nakon prestanka terapije (6, 13, 39, 43, 46). Dugodjelujućih posljedica na fertilitet nema, iako pojedini radovi tvrde suprotno (40). Kod dječaka najčešće kratkoročne nuspojave su debljina i akne. Nisu opisane ni dugoročne nuspojave kao što su ginekomastija, promjena u veličini testisa, kvaliteti spermija ili libida (6, 46).

Druge terapijske mogućnosti su primjena analoga somatostatina i kirurška terapija. Kratkoročno analog somatostatina (201-995 SMS) inhibira sekreciju hormona rasta i IGF-I te smanjuje brzinu rasta i povećava koštanu dob. Dugoročno, učinak na smanjivanje konačne visine nije se pokazao toliko učinkovit. Nedostaci ove terapije su skupoća te primjena putem injekcija, 250 µg dva puta dnevno kroz dugi period (najčešće godinu dana) uz mogućnost nuspojava (46, 47). Bilo je razmišljanja da se terapija analozima somatostatina primjeni u predpubertetu, ali nikakva značajnija primjena nije ostvarena, osim u liječenju gigantizma odnosno akromegalije. Perkutana epifiziodeza je kirurška metoda kojom se nastoji smanjiti konačna visina. Prema studiji Odinka i suradnika, konačna visina kod 15 dječaka kojima je učinjena epifiziodeza bila je smanjena za 7 cm uz normalizaciju tjelesnih proporcija (48). Terapija antagonistima rilizing hormona za hormon rasta ili antagonistima hormona rasta koji bi učinkovito suprimirali njegovu aktivnost, najvjerojatnije je terapija budućnosti (49).

LITERATURA

1. Rao E, Weiss B, Fukami M et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 54-63.
2. Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *J Med Genet* 2001; 38: 1-6.

3. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Significant population variation in adult male height associated with the Y chromosome and the aromatase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4147-50.
4. Li M, Squire JA, Weksberg R. Overgrowth syndromes and genomic imprinting: from mouse to man. *Clin Genet* 1998; 53: 165-70.
5. Gourmelen M, Le Bouc Y, Girard F, Binoux M. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) and IGF binding protein in constitutionally tall children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1197-203.
6. Drop SLS, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Sex Steroid Treatment of Constitutionally Tall Stature. *Endocr Rev* 1998; 19: 540-58.
7. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689-98.
8. Giustina A, Wehrenberg WB. Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 646-53.
9. Drop SLS, Greggio N, Cappa M, Bernasconi S. Current Concepts in Tall Stature and Overgrowth Syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 14 (2): 975-84.
10. Ratcliffe SG, Pan H, McKie M. Growth during puberty in the XYY boy. *Ann Hum Biol* 1992; 19: 579-87.
11. Sotos JF. Overgrowth. Section IV. Genetic Disorders Associated with Overgrowth. *Clin Pediatr* 1997; 36: 39-49.
12. Sotos JF. Overgrowth. Section V. Syndromes and Other Disorders Associated with Overgrowth. *Clin Pediatr* 1997; 36: 91-103.
13. Ambler G. Overgrowth. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 519-46.
14. Kurotaki N, Imaizumi K, Harada N et al. Haploinsufficiency of NSD1 causes Sotos syndrome. *Nat Genet* 2002; 30: 365-6.
15. Cytrynbaum CS, Smith AC, Rubin T, Weksberg R. Advances in overgrowth syndromes: clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 740-6.
16. Sotos JF. Overgrowth. Section VI. Genetic Syndromes and Other Disorders Associated with Overgrowth. *Clin Pediatr* 1997; 36: 157-70.
17. Alexander L, Appleton D, Hall et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 1980; 9: 163-9.
18. Nakagawa H, Nagasaka A, Sugiura T et al. Gigantism associated with McCune-Albright's syndrome. *Horm Metab Res* 1985; 17: 522-7.
19. Sotos JF. Overgrowth. Section II. Hormonal Causes. *Clin Pediatr* 1996; 35: 579-90.
20. Cohen P, Shim M. Hyperpituitarism, Tall Stature, and Overgrowth Syndromes. U: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *ur. Nelson Textbook of Pediatrics*, 18. izd. Philadelphia: Saunders 2007; 2304-6.
21. Daughaday WH. Pituitary gigantism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 633-47.
22. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Tauchmanova L, Savastano S, Lombardi G. Growth hormone excess with onset in adolescence: clinical appearance and long-term treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 714-22.
23. Sotos JF. Overgrowth. Section III. Other Hormonal Causes. *Clin Pediatr* 1996; 35: 637-48.
24. De Waal WJ, Stijnen TH, Lucas IS, van Gurp EAFJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS. A new model to predict final height in constitutionally tall children. *Acta Paediatr* 1996; 85: 889-93.
25. Dickerman Z, Loewinger J, Laron Z. The pattern of growth in children with constitutional tall stature from birth to age 9 years: a longitudinal study. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 530-6.
26. Evain-Brion D, Garnier P, Schimpff RM, Chausain JL, Job JC. Growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone and oral glucose-loading tests in tall children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 429-32.
27. Garrone S, Radetti G, Sidoti M, Bozzola M, Minuto F, Barreca A. Increased Insulin-Like Growth Factor (IGF)-II and IGF/IGF-Binding Protein Ratio in Prepubertal Constitutionally Tall Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5455-60.
28. Tauber M, Pienkowski C, Rochiccioli P. Growth hormone secretion in children and adolescents with familial tall stature. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 311-6.
29. Louhiala P. How tall is too tall? On the ethics of oestrogen treatment for tall girls. *J Med Ethics* 2007; 33: 48-50.
30. Teasdale TW, Owen DR, Sorensen TI. Intelligence and educational level in adult males at the extremes of stature. *Hum Biol* 1991; 63: 19-30.
31. Binder G, Grauer ML, Wehner AV et al. Outcome in tall stature. Final height and psychological aspects in 220 patients with and without treatment. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 905-10.
32. Lee JM, Howell JD. Tall Girls. The Social Shaping of a Medical Therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 1035-9.
33. Bailey N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age, revised for Greulich and Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40: 423-41.
34. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). London: Academic Press, 1983.
35. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press, 1959.
36. Zachmann M, Sobradillo B, Frank M, Frisch H, Prader A. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathological conditions. *J Pediatr* 1978; 93: 749-55.
37. Tanner JM, Gibbons RD. A computerized image analysis system for estimating Tanner-Whitehouse 2 bone age. *Horm Res* 1994; 42: 282-7.
38. De Waal WJ, Greyn-Fokker MH, Stijnen T et al. Accuracy of final height prediction and effect of growth-reductive therapy in 362 constitutionally tall children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1206-21.
39. Venn A, Hosmer T, Hosmer D et al. Oestrogen treatment for tall stature in girls: estimating the effect on height and the error in height prediction. (in press) *Clin Endocrinol* doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03128.x, 2008.
40. Venn A, Bruinsma F, Wether G et al. Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility. *Lancet* 2004; 364: 1513-8.
41. Normann EK, Trygstad O, Larsen S, Dahl-Jorgensen K. Height reduction in 539 tall girls treated with three different dosages of ethinylestradiol. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1275-8.
42. Rومان RPA, De Beeck LO, Martin M, van Doorn J, Mohan S, Du Caju MVL. Ethinylestradiol and testosterone have divergent effects on circulating IGF system components in adolescents with constitutional tall stature. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 597-604.
43. Weimann E, Bergmann S, Böhles HJ. Oestrogen treatment of constitutional tall stature: a risk-benefit ratio. *Arch Dis Child* 1998; 78: 148-51.
44. Radivojević U, Thibaud E, Samara-Boustani D, Duflos C, Polak M. Effect of growth reduction therapy using high-dose 17 β -estradiol in 26 constitutionally tall girls. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 423-8.
45. Decker R, Partsch CJ, Sippell WG. Combined Treatment with Testosterone (T) and Ethinylestradiol (EE2) in Constitutionally Tall Boys: Is Treatment with T Plus EE2 More Effective in Reducing Final Height in Tall Boys than T Alone? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1634-9.
46. Sotos JF. Overgrowth. Section I. Overgrowth Disorders. *Clin Pediatr* 1996; 35: 517-29.

47. Noordam C, van Daalen S, Otten BJ. Treatment of tall stature in boys with somatostatin analogue 201-995: effect on final height. Eur J Endocrinol 2006; 154: 253-7.
48. Odink RJ, Gerver Wj, Heeg M, Rouwé CW, van Waarde WM, Sauer PJ. Reduction of excessive height in boys by bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee. Eur J Pediatr 2006; 165: 50-4.
49. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med 2000; 342: 1171-7.

Summary

TALL STATURE

J. Jakšić

Tall stature is a condition when the individual height is >2 SD of the corresponding mean height for a given age, sex and population group. It may be caused by the chromosomal or genetic abnormalities, endocrine disorders or it may simply represent a variant of normal growth. Height prediction plays a key role in the management of tall children. Although tall stature is now more easily accepted in society, psychosocial problems remain the main reason for treatment. Sex-steroid therapy is generally accepted, although controversial opinions exist regarding the dosage, optimal age for starting treatment, final height reduction and long-term side-effects. Family needs a full explanation of the possible risks and benefits known so far.

Descriptors: TALL STATURE, OVERGROWTH, HEIGHT PREDICTION, THERAPY