



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ – ΕΡΕΥΝΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΙΤΙΑ, ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΧΑΜΗΛΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ**

ΚΑΛΛΙΩΡΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ-ΜΑΡΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ:

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΧΑΡΜΑΝΔΑΡΗ

MD, MSc, PhD, MRCP(UK), CCST(UK)

ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ-ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ 2021

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	4
1. Εισαγωγή	5
2. Αύξηση.....	6
2.1 Αύξηση του εμβρύου και σωματομετρικά στοιχεία στη γέννηση.....	6
2.2 Αύξηση στη βρεφική ηλικία	6
2.3 Αύξηση στην παιδική ηλικία	7
2.4 Αύξηση στην εφηβική ηλικία	7
3. Φυσιολογία της αύξησης.....	8
4. Ορισμός χαμηλού αναστήματος	10
5. Αίτια χαμηλού αναστήματος.....	10
5.1 Ιδιοπαθή αίτια χαμηλού αναστήματος.....	10
5.1.1 Οικογενές χαμηλό ανάστημα	10
5.1.2 Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση στην αύξηση και την ενήβωση.....	11
5.1.3 Ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα	11
5.1.4 SGA βρέφη με αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης.....	12
5.2 Πρωτογενή αίτια χαμηλού αναστήματος.....	12
5.2.1 Οστεοχονδροδυσπλασίες	12
5.2.2 Γενετικά σύνδρομα- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες.....	13
5.3 Δευτερογενή αίτια χαμηλού αναστήματος	14
5.3.1 Υποσπτισμός.....	14
5.3.2 Παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος.....	15
5.3.3 Παθήσεις των νεφρών.....	15
5.3.4 Παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος.....	15
5.3.5 Παθήσεις αναπνευστικού συστήματος.....	15
5.3.6 Ρευματολογικές παθήσεις	16
5.3.7 Μεταβολικά νοσήματα	16
5.3.8 Κακοήθη νοσήματα	16
5.3.9 Ενδοκρινικά αίτια.....	16
5.3.10 Ιατρογενή αίτια	17
5.3.11 Ψυχοκοινωνικά αίτια	17
6. Διερεύνηση χαμηλού αναστήματος	19
6.1 Ιστορικό.....	19
6.2 Κλινική εξέταση	20
6.3 Εργαστηριακός έλεγχος.....	21
7. Αντιμετώπιση χαμηλού αναστήματος	24
8. Επίλογος	27
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	28

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

GH	Growth Hormone
SGA	Small for Gestational Age
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IGFBP -3	IGF Binding Protein 3
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GHRPs	GH Releasing Peptides
FDA	Food and Drug Administration
SHOX	Short Stature Homeobox
CNP	C- type Natriuretic Peptides
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3
RSS	Russell-Silver Syndrome
TSH	Thyroid Stimulating Hormone-ορμόνη
PSS	Psychosocial Short Stature
BMI	Body Mass Index
CRP	C Reacting Protein
GHD	Growth Hormone Deficiency
WES	Whole Exome Sequencing
rhGH	recombinant human Growth Hormone
CNP	C type Natriuretic Peptide
ΙΦΝΕ	Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
ΣΔ Ι	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι
ΔΕΠΥ	Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας

1. Εισαγωγή

Η αύξηση είναι μία από τις σημαντικότερες βιολογικές διεργασίες κατά την παιδική αλλά και την εφηβική ηλικία. Η ανά τακτά χρονικά διαστήματα εκτίμηση του παιδιού και η συστηματική καταγραφή των δεδομένων αύξησης και ανάπτυξης επιτρέπουν τη συγκριτική αξιολόγηση της σωματομετρικής εξέλιξης του παιδιού. Η παρακολούθηση αυτή επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση πιθανών διαταραχών αύξησης.

Μία από τις παραμέτρους αύξησης που εξετάζονται σχολαστικά είναι το ύψος. Η επίτευξη του μέγιστου δυνητικού ύψους για κάθε παιδί αποτελεί στόχο του θεράποντος Παιδιάτρου και ταυτόχρονα επιθυμία, αλλά και πηγή ανησυχίας για κάθε γονέα. Το χαμηλό ανάστημα αποτελεί έναν από τους συχνότερους λόγους παραπομπής σε Παιδοενδοκρινολόγο. Ως χαμηλό ανάστημα ορίζεται το ανάστημα που βρίσκεται 2 σταθερές αποκλίσεις (-2 SD) κάτω από τη μέση τιμή του αναστήματος για το φύλο και τη χρονολογική ηλικία ενός συγκεκριμένου πληθυσμού (-2SD = 2,3^η ΕΘ \cong 3^η ΕΘ). Δεδομένου ότι η αύξηση εξαρτάται από την αλληλεπίδραση πληθώρας παραγόντων (γενετικών, ορμονικών, διατροφικών, κοινωνικοοικονομικών) το χαμηλό ανάστημα μπορεί να αποτελεί φυσιολογική παραλλαγή, ή να είναι αποτέλεσμα κάποιου υποκείμενου νοσήματος.

Κατά την αξιολόγηση παιδιών με χαμηλό ανάστημα, πρωταρχικός στόχος είναι η εντόπιση εκείνου του υποσυνόλου στο οποίο το χαμηλό ανάστημα υποκρύπτει κάποιο υποκείμενο νόσημα. Μέχρι πρόσφατα αυτό γινόταν δυνατό με τη χρήση γνωστών διαγνωστικών μέσων, όμως τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη νέων μεθόδων γενετικού ελέγχου ήρθε να συνεισφέρει στη διάγνωση. Οι εξελίξεις στον τομέα της μοριακής τεχνολογίας έχουν συμβάλλει σημαντικά στην καλύτερη και βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών διαμόρφωσης του τελικού αναστήματος και κατέπекταση στην θεραπευτική προσέγγιση των παιδιών με χαμηλό ανάστημα. Η έγκαιρη αναγνώριση και η κατάλληλη διαχείριση των παιδιών με χαμηλό ανάστημα ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο έχει ως στόχο την επίτευξη του μέγιστου δυνατού αναστήματος στην ενήλικη ζωή.

2. Αύξηση

Η αύξηση είναι μία δυναμική και σύνθετη διαδικασία η οποία ξεκινάει με τη γονιμοποίηση του ωαρίου και ολοκληρώνεται με την σύγκλιση των επιφύσεων των μακρών οστών, σηματοδοτώντας την ολοκλήρωση της ήβης. Πραγματοποιείται σε διακριτές ηλικιακές φάσεις οι οποίες επηρεάζονται από πληθώρα παραγόντων: γενετικών, περιβαλλοντικών, διατροφικών και ορμονικών.

2.1 Αύξηση του εμβρύου και σωματομετρικά στοιχεία στη γέννηση

Η προγεννητική αύξηση είναι η πιο εντυπωσιακή. Κατά την περίοδο αυτή επιτυγχάνεται ρυθμός αύξησης που παρόμοιος του δεν παρατηρείται στην υπόλοιπη ζωή. Το ανθρώπινο ον βιώνει την πιο έντονη αύξηση του μήκους του κατά την ενδομήτρια ζωή αποκτώντας ένα μήκος 50cm (κατά μέσο όρο) σε μόλις 9 μήνες. Παρόλο που οι γενετικοί παράγοντες παίζουν κύριο ρόλο στην εξωμήτρια αύξηση, η αύξηση του εμβρύου και το μέγεθος του νεογνού κατά τη γέννηση, αντανακλούν κυρίως τη δράση μητρικών και πλακουντιακών μεταβλητών, οι οποίες περιλαμβάνουν το μέγεθος της μήτρας, τη λειτουργία του πλακούντα, προηγούμενες κυήσεις, διατροφικές συνήθειες της μητέρας, κ.ά.⁽¹⁾ Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν μικρό ρόλο στην ενδομήτρια αύξηση με την εξαίρεση κληρονομικών παθήσεων και de novo μεταλλάξεων που αφορούν την σκελετική διάπλαση όπως π.χ. στην περίπτωση αχονδροπλασίας. Πολλές κληρονομικές διαταραχές όπως το σύνδρομο Turner και η συγγενής ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GH) έχουν μόνο μικρή επίδραση στην προγεννητική αύξηση και στο μέγεθος του νεογνού κατά τη γέννηση. Κατά συνέπεια, το μέγεθος του νεογνού κατά τη γέννηση αποτελεί φτωχό προγνωστικό παράγοντα του μελλοντικού αυξητικού προφίλ των περισσότερων παιδιών. Εξαίρεση σε αυτό αποτελούν τα νεογνά τα οποία είναι μικρά- χαμηλού βάρους- για την ηλικία κύησης (small for gestational age, SGA) ως αποτέλεσμα ενδομήτριας καθυστέρησης αύξησης (intrauterine growth restriction, IUGR).⁽²⁾ Παρόλο που τα περισσότερα βρέφη με IUGR (λόγω διατροφικών προβλημάτων της μητέρας ή δυσλειτουργίας του πλακούντα) παρουσιάζουν αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης (catch-up growth, δηλαδή μία περίοδο γρήγορης αύξησης που συμβαίνει αυθόρμητα μετά την απομάκρυνση του αιτίου που επιβάρυνε τον ρυθμό αύξησης), 10-20% αυτών παραμένουν με χαμηλότερο ανάστημα από το αναμενόμενο κατά την βρεφική και την πρώτη παιδική ηλικία, καθιστώντας έτσι την ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης μία από τις πιθανές αιτίες χαμηλού αναστήματος στην παιδική ηλικία.⁽³⁾

2.2 Αύξηση στη βρεφική ηλικία

Η βρεφική ηλικία αποτελεί επίσης μία περίοδο γρήγορου ρυθμού αύξησης. Το μήκος σώματος αυξάνεται κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής ταχύτερα από κάθε άλλη περίοδο της εξωμήτριας ζωής. Η μέση αύξηση του μήκους σώματος του βρέφους στον 1ο χρόνο ζωής είναι 20cm ανά έτος τους πρώτους μήνες και μειώνεται σε 10-12cm ανά έτος φτάνοντας στην ηλικία των 12 μηνών. Κατά τον 1ο χρόνο ζωής το μήκος έχει αυξηθεί κατά 50% και το βάρος έχει σχεδόν τριπλασιαστεί.⁽⁴⁾ Η κατά μήκος αύξηση δεν είναι ένα συνεχές φαινόμενο, αλλά ένα φαινόμενο το οποίο επιτελείται κατά ώσεις. Περνώντας από την ενδομήτρια περίοδο, όπου το μήκος καθορίζεται κυρίως από μητρικούς

παράγοντες και παράγοντες που αφορούν τον πλακούντα, στην βρεφική ηλικία, όπου το μήκος σώματος καθορίζεται κυρίως από τη διατροφή, και στην πρώτη παιδική ηλικία όπου το μήκος σώματος αρχίζει να καθορίζεται από το γενετικό υπόβαθρο που απέκτησε το βρέφος από τους γονείς του. Το γεγονός αυτό αντανακλάται στην μετακίνηση των μετρήσεων του ύψους μεταξύ των εκατοστιαίων θέσεων στα διαγράμματα αύξησης, είτε σε υψηλότερες, είτε σε χαμηλότερες θέσεις κατά τους πρώτους 6-30 μήνες ζωής στο 65% των βρεφών.⁽³⁾

2.3 Αύξηση στην παιδική ηλικία

Κατά το 2ο έτος η ταχύτητα αύξησης του ύψους ανέρχεται σε έναν μέσο όρο 10-13cm ανά έτος και κατά τον 3ο χρόνο σε 7.5-10cm ανά έτος. Από το 3ο έτος μέχρι την εφηβεία ο ρυθμός πρόσληψης ύψους είναι σχετικά σταθερός στα 5-6cm άνα έτος, με ορισμένα παιδιά να εμφανίζουν περαιτέρω μείωση του ρυθμού αύξησης του ύψους ακριβώς πριν την έναρξη της εφηβείας.⁽⁴⁾

2.4 Αύξηση στην εφηβική ηλικία

Η εφηβική ηλικία χαρακτηρίζεται από επιτάχυνση της αύξησης που χαρακτηρίζεται ως εφηβική αυξητική έκρηξη (pubertal growth spurt). Η χρονική στιγμή έναρξης της αυξητικής έκρηξης διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων. Η μέση ηλικία έναρξης της ήβης για τα κορίτσια είναι τα 10-11 έτη και η αυξητική έκρηξη ξεκινάει με την ανάπτυξη του μαζικού αδένος και φτάνει στο μέγιστο πριν την εμμηναρχή. Για τα κορίτσια με ένα μέσο ρυθμό εξέλιξης της ήβης, το ζενίθ της αύξησης (8-9cm ανά έτος) επιτυγχάνεται στην ηλικία των 11-12 ετών. Μετά την εμμηναρχή (η οποία συνήθως συμβαίνει 2-2,5 χρόνια μετά την έναρξη της ήβης), ο ρυθμός αύξησης μειώνεται και η αύξηση ολοκληρώνεται περίπου 3-4 χρόνια μετά την εμμηναρχή, με ένα κέρδος κατά μέσο όρο 7 cm σε ύψος μετά την εμμηναρχή.⁽⁵⁾

Στα αγόρια η αύξηση στο μέγεθος των όρχεων αποτελεί το πρώτο σημείο έναρξης της ήβης και συμβαίνει κατά μέσο όρο στην ηλικία των 12 ετών (η ηλικία μπορεί να διακυμαίνεται από 9- 14 έτη). Για τα αγόρια με ένα μέσο ρυθμό εξέλιξης της ήβης, το ζενίθ της αύξησης επιτυγχάνεται περίπου 2 χρόνια μετά την έναρξη της ήβης, στην ηλικία των 14 ετών (αργότερα από τα κορίτσια) με ένα ρυθμό αύξησης ύψους 10.3cm ανά έτος κατά μέσο όρο.⁽⁶⁾

Να σημειωθεί πως πριν την εφηβεία τα δύο φύλα έχουν παρόμοιο ρυθμό αύξησης. Το τελικό μεγαλύτερο ύψος των αγοριών σε σχέση με τα κορίτσια είναι αποτέλεσμα της μεγαλύτερης περιόδου αύξησης και του εντονότερου ρυθμού αύξησης κατά τη διάρκεια της ήβης.

Παραπάνω αναφέρθηκαν οι μέσοι ρυθμοί αύξησης και οι μέσες ηλικίες έναρξης της ήβης, όμως είναι σημαντικό να θυμόμαστε πως υπάρχει μεγάλη διακύμανση ως προς την χρονική έναρξη της ήβης και κατ'επέκταση στο ρυθμό αύξησης, μεταξύ ατόμων ίδιας ηλικίας κατά την περίοδο της εφηβείας.

3. Φυσιολογία της αύξησης

Η διαδικασία της αύξησης είναι μία περίπλοκη βιολογική διεργασία η οποία επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες: διατροφικούς, νευρικούς και ορμονικούς.

Η ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (GH) είναι μία πρωτεΐνη μονής αλυσού η οποία αποτελείται από 191 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 22kDa. Παράγεται και εκκρίνεται από τα σωματοτρόπα κύτταρα του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης.

Σε αντίθεση με τις άλλες ορμόνες, η αυξητική ορμόνη δε λειτουργεί με τη μεσολάβηση κάποιου αδένου, αλλά εξασκεί τις δράσεις της σε όλους ή σχεδόν σε όλους τους ιστούς του σώματος. Πρόκειται για αναβολική ορμόνη. Σε κυτταρικό επίπεδο, προάγει την αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των κυττάρων και προάγει τη διαφοροποίηση ορισμένων τύπων κυττάρων.⁽⁷⁾ Οι επιδράσεις της GH μπορεί να είναι άμεσες ή έμμεσες. Οι άμεσες επιδράσεις της GH συμβαίνουν μετά τη σύνδεσή της σε ειδικό υποδοχέα σε κύτταρα στόχους. Οι έμμεσες επιδράσεις συμβαίνουν κυρίως μέσω της δράσης του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα-1 (Insulin-like Growth Factor-1, IGF-1) γνωστού και ως σωματομεδίνη C, ο οποίος παράγεται από τα ηπατοκύτταρα ως απόκριση στα υψηλά επίπεδα GH. Ο IGF-1 είναι ένας παράγοντας αύξησης που εμφανίζει σημαντική μοριακή συγγένεια με το πρόδρομο μόριο της ινσουλίνης.⁽⁸⁾ Στην κυκλοφορία, η πλειοψηφία των μορίων IGF-1 είναι συνδεδεμένα με τη δεσμευτική πρωτεΐνη IGFBP-3 (IGF binding protein-3). Ο κύριος ρόλος των IGFBP είναι η μεταφορά των αυξητικών παραγόντων IGF διαμέσου της κυκλοφορίας και του τριχοειδικού φραγμού στον εξαγγειακό χώρο, ώστε τα μόρια IGF να δράσουν στους αντίστοιχους υποδοχείς. Επιπλέον, οι IGFBP αυξάνουν το χρόνο ημίσειας ζωής των IGF προστατεύοντάς τους από την πρωτεόλυση. Ο αυξητικός παράγοντας IGF-1 λειτουργεί ρυθμιστικά για τα επίπεδα GH με το μηχανισμό της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης: υψηλά επίπεδα IGF-1 προκαλούν μείωση της έκκρισης GH.⁽⁹⁾ Η έκκριση της GH από το πρόσθιο λοβό της υπόφυσης γίνεται με παλμικό τρόπο, ακολουθώντας ημερήσιο κικκάδιο ρυθμό με το μεγαλύτερο μέρος της ολικής ημερήσιας ποσότητας να εκκρίνεται την νύχτα. Οι συγκεντρώσεις GH είναι αυξημένες στην παιδική ηλικία, φτάνουν στα υψηλότερα επίπεδα κατά τη διάρκεια της ήβης και μειώνονται όσο αυξάνεται η ηλικία του ατόμου. Η έκκριση της GH ρυθμίζεται κυρίως από ορμόνες του υποθαλάμου: την εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης (Growth hormone releasing hormone, GHRH) και τη σωματοστατίνη. Η GHRH προκαλεί έκκριση GH από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, ενώ η σωματοστατίνη αναστέλλει την έκκριση GH. Η GHRH σχετίζεται με την προαγωγή της σύνθεσης και έκκρισης GH ενώ η σωματοστατίνη σχετίζεται περισσότερο με τον ρυθμό έκκρισης της GH. Η ισορροπία μεταξύ GHRH και σωματοστατίνης βρίσκεται κάτω από ορμονικό, νευρικό και μεταβολικό έλεγχο, στον οποίο περιλαμβάνεται ένας μεγάλος αριθμός νευροπεπτιδίων και νευροδιαβιβαστών.⁽³⁾ Κάποια από τα παραπάνω στοιχεία αποτελούν η CRH, η TRH, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, η ισταμίνη, η νορεπινεφρίνη, η ακετυλοχολίνη, τα οποία ανταποκρίνονται σε διάφορες καταστάσεις που επηρεάζουν την έκκριση GH όπως είναι ο ύπνος, το stress, η διατροφική κατάσταση και η άσκηση. Η ρύθμιση της έκκρισης της GH από αυτούς τους παράγοντες μέσω του υποθαλάμου είναι και η βάση των διαφόρων δοκιμασιών πρόκλησης που χρησιμοποιούνται στην εκτίμηση επάρκειας έκκρισης GH. Άλλες ορμόνες που επηρεάζουν την έκκριση GH είναι οι ορμόνες του φύλου, τα γλυκοκορτικοειδή, η θυροξίνη και η γκρελίνη. Η γκρελίνη είναι μια πρωτεΐνη 28 αμινοξέων που παράγεται κατά κύριο λόγο

στο θόλο του στομάχου αλλά και στον υποθάλαμο, την καρδιά, τους πνεύμονες και τον λιπώδη ιστό. Αποτελεί μέλος της ομάδας των εκκριταγωγών πεπτιδίων της GH (GH Releasing Peptides-GHRPs) και ασκεί τη δράση της μέσω σύνδεσής της με τον υποδοχέα GHRP.⁽¹⁰⁾

Υποδοχείς αυτών των πεπτιδίων έχουν βρεθεί κατά κύριο λόγο στον υποθάλαμο, αλλά και σε άλλες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και στην περιφέρεια, σε ενδοκρινείς και μη ενδοκρινείς ιστούς. Η γκρελίνη εκτός από μία πληθώρα μεταβολικών δράσεων, προκαλεί απελευθέρωση GHRH και δρα συνεργικά με την GHRH στην έκκριση της GH. Φαίνεται επίσης πως αυξάνει την έκκριση προλακτίνης, ACTH, κορτιζόλης και αλδοστερόνης.⁽¹¹⁾ Στις λοιπές δράσεις της γκρελίνης περιλαμβάνονται: η ορεξιογόνος δράση, η συμμετοχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, η μείωση της θερμογένεσης με σκοπό την διατήρηση των αποθεμάτων ενέργειας, η προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο και η δράση έναντι της μυϊκής ατροφίας.

Η κατά μήκος αύξηση των οστών ρυθμίζεται από παράγοντες του ενδοκρινικού συστήματος όπως η GH, ο IGF-1, τα γλυκοκορτικοειδή, οι ορμόνες του θυρεοειδούς, τα οιστρογόνα, τα ανδρογόνα και η βιταμίνη D. Ο άξονας GH/IGF-1 είναι το πιο σημαντικό ενδοκρινικό σύστημα που ρυθμίζει το ύψος κατά την παιδική ηλικία. Συγκεκριμένα, ο άξονας GH/IGF-1 οδηγεί σε αύξηση του ύψους ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό και την υπερτροφία των χονδροκυττάρων στις επιφύσεις των μακρών οστών. Επιπλέον, ο άξονας GH/IGF-1 επηρεάζει το σκελετικό σύστημα μεσολαβώντας στην επίτευξη της μέγιστης πυκνότητας μεταλλικών στοιχείων στα οστά. Η επίτευξη της μέγιστης οστικής πυκνότητας κατά την ωρίμανση του σκελετικού συστήματος είναι κρίσιμη για την αποφυγή ανάπτυξης οστεοπόρωσης και κατ'επέκταση πιθανού κατάγματος.⁽¹²⁾

Εκτός από την άμεση επίδραση της GH στα ηπατοκύτταρα για παραγωγή IGF-1, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, η GH διεγείρει την αυτοκρινή και παρακρινή παραγωγή IGF-1 σε άλλους ιστούς, κυρίως στα οστά και στους μυς. Η GH έχει άμεση επίδραση στη διαφοροποίηση των προχονδροκυττάρων σε χονδροκύτταρα που με τη σειρά τους παράγουν IGF-1. Αυτή η τοπική παραγωγή IGF-1 προκαλεί ωρίμανση των χονδροκυττάρων οδηγώντας στην αύξηση της επιφυσιακής πλάκας, άρα και του ύψους. Εκτιμάται πως το 20% της φυσιολογικής αύξησης είναι αποτέλεσμα της άμεσης επίδρασης της GH στο οστό και στην αυτοκρινή-παρακρινή παραγωγή IGF-1 στον ιστό αυτό. Παρόλο που είναι εμφανές πως ο άξονας GH/IGF-1 παίζει κρίσιμο ρόλο στην διαμόρφωση του ύψους του ατόμου, οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η GH και ο IGF-1 ρυθμίζουν την αύξηση παραμένει αντικείμενο μελέτης και ερευνών.⁽¹³⁾

4. Ορισμός χαμηλού αναστήματος

Ως χαμηλό ανάστημα ορίζεται το ανάστημα που βρίσκεται 2 σταθερές αποκλίσεις (-2 SD) κάτω από τη μέση τιμή του αναστήματος για το φύλο και τη χρονολογική ηλικία ενός συγκεκριμένου πληθυσμού (-2SD = 2,3^η ΕΘ \cong 3^η ΕΘ). Στα διαγράμματα αύξησης είναι πιο σύνηθες να ορίζουμε ως χαμηλό ανάστημα το ύψος που βρίσκεται κάτω από την 3^η ΕΘ για την ηλικία και το φύλο. Θα πρέπει να σημειωθεί πως ένα 3% φυσιολογικών ατόμων έχουν ανάστημα το οποίο απέχει περισσότερο από 2 σταθερές αποκλίσεις (2 SD) από τη μέση τιμή. Αποτελεί λοιπόν στόχο του θεράποντος παιδιάτρου να αναγνωρίσει τις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες το χαμηλό ανάστημα δεν αποτελεί φυσιολογική παραλλαγή, αλλά σημείο κάποιας παθολογίας. ⁽¹⁴⁾

5. Αίτια χαμηλού αναστήματος

Ένας μεγάλος αριθμός καταστάσεων μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε χαμηλό ανάστημα, όμως η μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών με χαμηλό ανάστημα αποτελούν είτε φυσιολογικές παραλλαγές (οικογενές χαμηλό ανάστημα, ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση στην αύξηση και την ενήβωση) είτε δεν υπάρχει κάποιο διακριτό αίτιο για το χαμηλό τους ανάστημα (ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα).

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Ενδοκρινολογίας Παιδών του 2007 για τα αίτια του χαμηλού αναστήματος, αυτά διακρίνονται σε πρωτογενή, δευτερογενή και ιδιοπαθή. ⁽¹⁵⁾

5.1 Ιδιοπαθή αίτια χαμηλού αναστήματος

Στην κατηγορία του ιδιοπαθούς χαμηλού αναστήματος συγκαταλέγονται και οι περιπτώσεις οικογενούς χαμηλού αναστήματος καθώς και η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση στην αύξηση και την ενήβωση.

5.1.1 Οικογενές χαμηλό ανάστημα

Το οικογενές χαμηλό ανάστημα είναι συχνότερα μία φυσιολογική παραλλαγή. Χαρακτηρίζει οικογενείς μορφές ήπιου και μέτριου χαμηλού αναστήματος που δεν έχουν κάποια συγκεκριμένη και αναγνωρίσιμη γενετική βλάβη. Δεδομένου ότι το ύψος και η αύξηση εξαρτώνται από την αλληλεπίδραση εκατοντάδων γονιδίων, οι περιπτώσεις οικογενούς χαμηλού αναστήματος είναι πιθανό να αντανakλούν την επίδραση πολλών γονιδιακών τόπων μικρής ισχύος και κάποιων γονιδιακών τόπων μέτριας ισχύος. ⁽¹⁶⁾ Το ύψος του παιδιού συμβαδίζει με το αντίστοιχο των γονιών του, της γενετικής του κληρονομιάς. Συνήθως το ύψος ενός εκ των δύο γονέων ή και των δύο γονέων (συχνά και άλλων μελών της οικογένειας) απέχει 1.5-2 SD από τη μέση τιμή. Τα παιδιά με οικογενές χαμηλό ανάστημα στην ηλικία των 2 ετών συνήθως είναι κοντύτερα από τους συνομηλίκους τους. Περαιτέρω πτώση σε χαμηλότερα επίπεδα στο διάγραμμα αύξησης (2.5-3 SD) δεν είναι αποδεκτή και θα πρέπει να εγείρει ερωτήματα για την ύπαρξη υποκείμενου νοσήματος, θέτοντας σε αμφισβήτηση τη διάγνωση οικογενούς χαμηλού αναστήματος, παρά το χαμηλό ανάστημα των γονέων. Στα άτομα με οικογενές χαμηλό ανάστημα η κατά συστήματα εξέταση δεν αποφέρει ευρήματα και το παιδί κατά τα άλλα είναι υγιές, αν εξαιρέσουμε τον παράγοντα ύψος. Ο ετήσιος ρυθμός αύξησης είναι συνήθως

φυσιολογικός, η οστική ηλικία συμβατή με την χρονολογική και ο εργαστηριακός έλεγχος φυσιολογικός. Μία εκτίμηση για το τελικό ύψος μπορεί να γίνει με βάση την οστική ηλικία και το ύψος-στόχο με μία απόκλιση 9cm περίπου.⁽¹⁷⁾

5.1.2 Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση στην αύξηση και την ενήβωση

Η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση στην αύξηση και την ενήβωση αποτελεί αίτιο χαμηλού αναστήματος κατά την παιδική ηλικία, όμως τα άτομα αυτά καταλήγουν να έχουν φυσιολογικό ύψος κατά την ενήλικη ζωή. Τα παιδιά με ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση στην αύξηση και την ενήβωση εμφανίζουν ένα πιο αργό ρυθμό αύξησης. Έχουν φυσιολογικές διαστάσεις κατά τη γέννηση όμως εμφανίζουν μείωση στο ρυθμό αύξησης στην ηλικία των 3 με 6 μηνών, η οποία τείνει να είναι πιο έντονη και παρατεταμένη από αυτήν που παρουσιάζουν τα υπόλοιπα βρέφη στην αντίστοιχη ηλικία. Στην ηλικία των 3-4 ετών αυξάνουν με ένα ρυθμό στα κατώτερα φυσιολογικά όρια. Το αποτέλεσμα είναι μία καμπύλη αύξησης του ύψους η οποία είναι κάτω από την 3η ΕΘ, όμως είναι παράλληλη σε αυτή. Η έναρξη της ήβης γίνεται καθυστερημένα και κατ'επέκταση η εφηβική εκρηκτική αύξηση αργεί. Οι γονείς των παιδιών αυτών είναι πιθανό να έχουν ιστορικό καθυστερημένης έναρξης της ήβης και μη εμφάνιση εκρηκτικής αύξησης παρά μόνο στην μετέπειτα εφηβική ηλικία.⁽¹⁸⁾

Χαρακτηριστικό της κατάστασης αυτής αποτελεί το γεγονός πως η οστική ηλικία καθυστερεί σε σχέση με τη χρονολογική. Για αυτά τα παιδιά και τους εφήβους οι μετρήσεις του ύψους είναι προτιμότερο να ερμηνεύονται με βάση την οστική ηλικία, παρά την χρονολογική τους ηλικία, ώστε να αντικατοπτρίζουν καλύτερα το τελικό προβλεπόμενο ύψος. Επειδή η οστική ηλικία είναι μικρότερη από την χρονολογική, η αύξηση συνεχίζεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα οδηγώντας σε ένα τελικό ύψος στα φυσιολογικά όρια.⁽¹⁹⁾

5.1.3 Ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα

Το ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα είναι περισσότερο μία κλινική περιγραφή παρά μία πάθηση. Θεωρείται μία φυσιολογική παραλλαγή της αύξησης, με τον ορισμό να διαφέρει από χώρα σε χώρα. Σύμφωνα με τον ορισμό του FDA (Food and Drug Administration) τα παιδιά με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα έχουν ύψος το οποίο απέχει περισσότερο από 2 SD από το μέσο ύψος για την αντίστοιχη ηλικία και το φύλο ενώ απουσιάζει κάποιο ενδοκρινολογικό, μεταβολικό ή άλλο αίτιο που να εξηγεί το χαμηλό ανάστημα.

Ο αποκλεισμός κάποιου παθολογικού αιτίου γίνεται μετά από ενδελεχή λήψη ιστορικού, κλινική εξέταση του παιδιού και εργαστηριακό έλεγχο. Τα παιδιά αυτά έχουν φυσιολογικό ρυθμό αύξησης και καμία άλλη ένδειξη για συγκεκριμένη αιτία καθυστέρησης της αύξησης. Νέα δεδομένα υποστηρίζουν πως πολλές περιπτώσεις ιδιοπαθούς χαμηλού αναστήματος οφείλονται σε γενετικά αίτια. Παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση μεταλλάξεων στο γονίδιο SHOX (Short Stature Homeobox).⁽²⁰⁾ Εκτός από περιπτώσεις ιδιοπαθούς χαμηλού αναστήματος, το γονίδιο SHOX είναι υπεύθυνο και για το σύνδρομο δυσχονδροστέωσης Leri-Weill, υποδηλώνοντας πως μεταλλάξεις σε ένα μόνο γονίδιο μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα συνδρομικές μορφές χαμηλού αναστήματος σε κάποια παιδιά, ενώ σε άλλα να επηρεάζουν μόνο το ύψος χωρίς επιπρόσθετα κλινικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον μελέτες αναδεικνύουν τις μεταλλάξεις στο SHOX γονίδιο ως αίτιο σε ένα ποσοστό 3-15% στα άτομα με

ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα.⁽²¹⁾ Μία ακόμα παρόμοια περίπτωση όπου ο φαινότυπος ποικίλλει από κλινικά προφανή σκελετική δυσπλασία μέχρι ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα, είναι το γονίδιο NPR2, που κωδικοποιεί τον υποδοχέα του C νατριουρητικού πεπτιδίου (C-type natriuretic peptide, CNP). Το γονίδιο NPR2 αρχικά είχε συσχετιστεί με την ακρομεσομελική δυσπλασία τύπου Maroteaux. Η παρουσία χαμηλού αναστήματος σε άτομα που έφεραν μεταλλάξεις του γονιδίου οδήγησε στην ανάδειξη του γονιδίου NPR2 ως αίτιο σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς χαμηλού αναστήματος. Πέρα από τα γενετικά αίτια, είναι πιθανό πως και επιγενετικές επιδράσεις παίζουν ρόλο σε ορισμένες περιπτώσεις ιδιοπαθούς χαμηλού αναστήματος.⁽²²⁾ Σε μελέτη των Ouni M, Castell AI, Rothenbuhler A, et al., το ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά μεθυλίωσης δύο περιοχών οι οποίες λειτουργούν ως υποκινητές για το γονίδιο του IGF-1. Αυτές οι επιγενετικές αλλαγές αναμένεται να μειώνουν την ευαισθησία του ατόμου στη δράση της αυξητικής ορμόνης.⁽²³⁾

5.1.4 SGA βρέφη με αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης

Βρέφη τα οποία γεννήθηκαν SGA συνήθως στην ηλικία των 2-3 ετών έχουν καταφέρει να φτάσουν στα σωματομετρικά στοιχεία τους συνομιλήκους τους. Παρόλα αυτά σε ένα ποσοστό 10-20% παιδιά που γεννήθηκαν SGA δεν το καταφέρνουν και συνεχίζουν την αύξησή τους κάτω από την 3η ΕΘ για την ηλικία και το φύλο τους. Αυτό παρατηρείται συχνότερα σε παιδιά που εκτός από SGA, γεννήθηκαν πρόωρα. Τα παιδιά τα οποία γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησης έχουν φυσιολογικές σωματικές αναλογίες και δεν εμφανίζουν παθολογικά ευρήματα κατά την κλινική εξέταση.⁽²⁴⁾

5.2 Πρωτογενή αίτια χαμηλού αναστήματος

5.2.1 Οστεοχονδροδυσπλασίες

Οι οστεοχονδροδυσπλασίες είναι μία ετερογενής ομάδα νοσημάτων ενδογενών ανωμαλιών του χόνδρου ή/και του οστού που έχει σαν αποτέλεσμα ανωμαλίες στο σχήμα ή/και στο μέγεθος των οστών. Χαρακτηριστικό εύρημα των οστεοχονδροδυσπλασιών είναι το ασύμμετρο χαμηλό ανάστημα, δηλαδή η δυσαναλογία μεταξύ κορμού και άκρων. Τα άκρα μπορεί να έχουν μικρότερο μήκος από το φυσιολογικό και το ίδιο μπορεί να συμβεί και στον κορμό. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει παθολογικά μικρό μήκος τμημάτων των άκρων. Συχνά το τμήμα των άκρων που είναι μικρότερο μπορεί να μας κατευθύνει σχετικά με τη διάγνωση της νόσου. Οι συχνότερες οστεοχονδροδυσπλασίες είναι η αχονδροπλασία, η υποχονδροπλασία και η σκελετική δυσπλασία που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου SHOX-δυσχονδροστέωση Leri-Weill.

Η αχονδροπλασία είναι η πιο συχνή αιτία κληρονομικού ασύμμετρου χαμηλού αναστήματος, και αφορά 1:26000-1:28000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο όμως 90% των περιπτώσεων οφείλονται σε de novo μεταλλάξεις. Η μετάλλαξη αφορά το γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR3-Fibroblast Growth Factor Receptor 3), στο χρωμόσωμα 4p16.3. Τα άτομα με αχονδροπλασία μεταξύ άλλων χαρακτηριστικών φαινοτυπικών στοιχείων, εμφανίζουν φυσιολογικό μήκος κορμού, ενώ τα άκρα είναι δυσανάλογα κοντά γιατί τα βραχιόνια και τα μηριαία οστά είναι βραχέα. Το μέσο τελικό ύψος ενός ενήλικα άρρενος με αχονδροπλασία είναι 131±5.6cm, ενώ ενός θήλεος 124±5.9cm.⁽²⁵⁾

Η υποχονδροπλασία είναι μία σκελετική δυσπλασία που χαρακτηρίζεται από ασύμμετρο χαμηλό ανάστημα. Αφορά μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR3 οι οποίες κληρονομούνται με τον αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Οι σκελετικές διαταραχές προσομοιάζουν με αυτές της αχονδροπλασίας, είναι όμως ηπιότερες. Η κλινική εικόνα ποικίλλει από πολύ ήπια έως σοβαρή, με αποτέλεσμα ορισμένες φορές να είναι δύσκολη η διάκριση από το οικογενές χαμηλό ανάστημα και την αχονδροπλασία, αντίστοιχα. Η διάγνωση γίνεται συνήθως μετά το 2ο-3ο χρόνο ζωής. Το τελικό ύψος κυμαίνεται στους άνδρες μεταξύ 145-165cm και στις γυναίκες μεταξύ 130-150cm.⁽²⁶⁾

Η δυσχονδροστέωση Leri-Weill είναι μία σκελετική δυσπλασία που σχετίζεται με ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο SHOX ή στους υποκινητές του. Αποτελεί σπάνια νόσο που προσβάλλει και τα δύο φύλα. Οι περισσότερες καταγεγραμμένες περιπτώσεις αφορούν θήλεα άτομα σε αναλογία 4:1. Η συχνότητα υπολογίζεται σε 1000-2000 άτομα γενικού πληθυσμού. Τα ευρήματα μπορεί να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ατόμων. Οι γυναίκες φαίνεται να εμφανίζουν βαρύτερη εικόνα σε σχέση με τους άντρες. Τα κλασικά ευρήματα της νόσου είναι η μεσομελική βράχυνση των άκρων, το χαμηλό ανάστημα και η παραμόρφωση Madelung (παλαμιαία και ωλένια κλίση της αρθρικής επιφάνειας του περιφερικού άκρου της κερκίδας, παλαμιαία μετατόπιση της άκρας χείρας και της πηχεοκαρπικής και ραχιαία προεξοχή του περιφερικού άκρου της ωλένης). Κάποιοι ασθενείς δεν αναπτύσσουν παραμόρφωση Madelung και είναι πιθανό να αποκτήσουν φυσιολογικό τελικό ανάστημα. Η περίπτωση του γονιδίου SHOX είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα του πώς μεταλλάξεις σε ένα μόνο γονίδιο μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα συνδρομικές μορφές χαμηλού αναστήματος σε κάποια παιδιά, ενώ σε άλλα να επηρεάζουν μόνο το ύψος χωρίς επιπρόσθετα κλινικά χαρακτηριστικά (ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα).⁽²⁷⁾

5.2.2 Γενετικά σύνδρομα- Χρωμοσωμικές ανωμαλίες

Πολλά γενετικά σύνδρομα έχουν ως κλινικό χαρακτηριστικό το χαμηλό ανάστημα. Θα αναφερθούμε ενδεικτικά σε κάποια από αυτά.

Σύνδρομο Turner: το σύνδρομο Turner αποτελεί ένα σχετικά συχνό σύνδρομο, με συχνότητα 1/2500 γεννήσεις ζώντων θήλεων. Οφείλεται στην απουσία του ενός X χρωμοσώματος. Το χαμηλό ανάστημα είναι το συχνότερο κλινικό σημείο στο σύνδρομο Turner και μπορεί να είναι το μοναδικό κλινικό εύρημα κατά την κλινική εξέταση. Για το λόγο αυτό, κάθε κορίτσι με χαμηλό ανάστημα άγνωστης αιτίας θα πρέπει να ελέγχεται για την πιθανότητα συνδρόμου Turner. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε χαμηλό ανάστημα στο σύνδρομο Turner είναι πολυπαραγοντικός, όμως θεωρείται πως η έλλειψη ενός από τα δύο αντίγραφα του γονιδίου SHOX παίζει καθοριστικό ρόλο.⁽²⁸⁾ Το μήκος του εμβρύου είναι ελάχιστα επηρεασμένο και το μήκος κατά τη γέννηση είναι συνήθως φυσιολογικό. Στην παιδική ηλικία παρατηρείται σταδιακή απομάκρυνση από το μέσο ύψος για την ηλικία. Η παρέκκλιση του ύψους γίνεται εντονότερη κατά την εφηβεία και το τελικό ύψος ποικίλλει από 142-146cm. Ακόμα και στα κορίτσια με σύνδρομο Turner, το τελικό ύψος εξαρτάται από το ύψος των γονέων- τα κορίτσια με ψηλότερους γονείς τείνουν να έχουν μεγαλύτερο τελικό ύψος.⁽²⁹⁾

Σύνδρομο Russell-Silver: το σύνδρομο Russell-Silver (RSS) οφείλεται στο 60% των περιπτώσεων σε διαταραχές στην περιοχή ICR1 του χρωμοσώματος 11, ενώ σε ποσοστό 10% στην ύπαρξη δύο

αντιγράφων του χρωμοσώματος 7 μητρικής προέλευσης. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αύξησης η οποία εκδηλώνεται αρχικά ως σοβαρή IUGR και συνεχίζεται στην βρεφική και παιδική ηλικία. Τα βρέφη εμφανίζουν χαμηλό βάρος γέννησης και συχνά αδυνατούν να προσλάβουν βάρος με τον αναμενόμενο ρυθμό. Η περίμετρος κεφαλής είναι φυσιολογική, παρόλα αυτά μπορεί να δίνεται η εντύπωση πως το κεφάλι είναι μεγαλύτερο σε σχέση με το υπόλοιπο σώμα. Ο φαινότυπος συνοδεύεται μεταξύ άλλων από δυσμορφικά χαρακτηριστικά του προσώπου (τριγωνικό πρόσωπο, μικρογναθία), δυσμορφίες των άκρων (κλινοδακτυλία) και χαμηλό ανάστημα. Το μέσο τελικό ανάστημα ατόμων με RSS είναι για τους άντρες 151cm και για τις γυναίκες 140cm. Τα άτομα με RSS εμφανίζουν διαταραχές σίτισης, καθυστέρηση στην επίτευξη των αναπτυξιακών ορόσημων και μαθησιακές δυσκολίες.⁽³⁰⁾

Σύνδρομο Noonan: Το σύνδρομο Noonan κληρονομείται συνήθως με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο και οφείλεται σε μεταλλάξεις αρκετών γονιδίων. Στο 50% των περιπτώσεων αναγνωρίζονται μεταλλάξεις στο γονίδιο PTPN11. Το σύνδρομο φαίνεται να αφορά περισσότερο τον ανδρικό πληθυσμό και η συχνότητά του στο γενικό πληθυσμό είναι 1:1000- 1:2500 γεννήσεις. Χαρακτηρίζεται από ευρύ φάσμα φαινοτυπικών στοιχείων τα οποία μπορεί να διαφέρουν σημαντικά σε βαρύτητα. Σε πολλά άτομα με σύνδρομο Noonan παρατηρούνται ασυνήθη χαρακτηριστικά προσώπου (υπερτελωρισμός, μικρογναθία), καρδιολογικά προβλήματα (στένωση πνευμονικής βαλβίδας, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια) και χαμηλό ανάστημα μεταξύ άλλων.⁽³¹⁾

Σύνδρομο Prader-Willi: το σύνδρομο Prader-Willi οφείλεται σε ποσοστό 70% σε de novo ελλείμματα ή επιγενετικές αλλοιώσεις στο πατρικό χρωμόσωμα 15 και συγκεκριμένα στην περιοχή 15q11-13. Η συχνότητα εμφάνισης στο γενικό πληθυσμό είναι 1:15000 γεννήσεις. Χαρακτηρίζεται από σοβαρή μυϊκή υποτονία κατά τη βρεφική ηλικία, ειδικά χαρακτηριστικά προσώπου, υπογοναδισμό (εκδηλώνεται με κρυφορχία στα αγόρια), χαμηλό ανάστημα με κοντά άνω και κάτω άκρα, υπερφαγία, η οποία οδηγεί σε νοσογόνο παχυσαρκία στην παιδική ηλικία αν δεν γίνει κάποια παρέμβαση, και συμπεριφορικές διαταραχές. Το μέσο ύψος ενός ενήλικου ατόμου με σύνδρομο Prader-Willi είναι για τους άνδρες 155cm και για τις γυναίκες 147cm.⁽³²⁾

5.3 Δευτερογενή αίτια χαμηλού αναστήματος

Κάθε σοβαρό νόσημα θα μπορούσε να επηρεάσει το ρυθμό αύξησης. Οι διαταραχές αύξησης που συμβαίνουν σε παιδιά με οξείες ή χρόνιες παθήσεις μπορεί να είναι αποτέλεσμα υψηλών ενεργειακών αναγκών ή στέρσης θρεπτικών στοιχείων (λόγω δυσασπορρόφησης ή μειωμένης πρόσληψης). Θεραπείες όπως η ακτινοθεραπεία, η λήψη γλυκοκορτικοειδών, η χημειοθεραπεία μπορούν επίσης να επηρεάσουν την αύξηση.

5.3.1 Υποσιτισμός

Η μη επαρκής πρόσληψη θρεπτικών ουσιών οδηγεί σε χαμηλό ανάστημα με καθυστέρηση της αύξησης. Ο υποσιτισμός μπορεί να είναι μεμονωμένος όπως στην περίπτωση ανεπαρκούς διαθέσιμης ποσότητας τροφής λόγω φτώχειας ή στην περίπτωση εθελούσιας άρνησης τροφής σε ψυχογενείς διατροφικές διαταραχές, ή να είναι στοιχείο κάποιου χρόνιου νοσήματος (πχ: ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου) που οδηγεί σε αδυναμία απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών των τροφών.

Η έλλειψη συγκεκριμένων διατροφικών συστατικών όπως συμβαίνει στη ραχίτιδα μπορεί επίσης να οδηγήσει σε χαμηλό ανάστημα. Στις περιπτώσεις έλλειψης συγκεκριμένου διατροφικού συστατικού η αναπλήρωση του ελλείμματος οδηγεί σε επιτάχυνση της αύξησης ως προς το ύψος, όμως υπάρχει η πιθανότητα να μην καταφέρει το άτομο να αποκτήσει φυσιολογικό τελικό ύψος.⁽⁴⁾

5.3.2 Παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος

Τα άτομα με διαταραχές αύξησης που οφείλονται σε παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος τείνουν να υπολείπονται περισσότερο ως προς το βάρος, και ακολουθεί το ύψος (είναι άτομα ελλειποβαρή για το ύψος τους). Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό είναι συχνά παρόντα, όμως το χαμηλό ανάστημα μπορεί να είναι ένα πρώιμο σημείο της κοιλιοκάκης και των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ). Ως παράδειγμα αναφέρεται η νόσος Crohn στην οποία 30% των παιδιών εμφανίζουν μείωση στον ρυθμό αύξησης του ύψους πριν ακόμα εμφανίσουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό, ενώ σε ποσοστό 10% εμφανίζουν χαμηλό ανάστημα όταν γίνει η διάγνωση της νόσου. Όσον αφορά τις ΙΦΝΕ, οι διαταραχές αύξησης είναι συνδεδεμένες με τις φλεγμονώδεις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα (οι οποίες διαμεσολαβούνται από την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών) καθώς και με τη μειωμένη πρόσληψη τροφής, τη δυσασπορρόφηση και συχνά τη χρήση γλυκοκορτικοειδών ως θεραπεία.⁽³³⁾

5.3.3 Παθήσεις των νεφρών

Παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο εμφανίζουν σε συχνότητα 30-60% περίπου διαταραχές αύξησης οι οποίες οφείλονται σε πληθώρα παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την χρόνια μεταβολική οξέωση, την ουραιμία, την κακή διατροφή λόγω περιορισμένου διαιτολογίου, την ανορεξία, την αναιμία, τις διαταραχές του φωσφόρου και του ασβεστίου, τη νεφρική οστεοδυστροφία, τη συχνή χρήση γλυκοκορτικοειδών στα θεραπευτικά σχήματα καθώς και διαταραχές που αφορούν την αυξητική ορμόνη και τη σωματομεδίνη C ή IGF-1.⁽³⁴⁾ Στα παιδιά με χρόνια νεφρική νόσο τα επίπεδα IGFBP-1, -2, -4 και -6 είναι αυξημένα λόγω αυξημένης ηπατικής σύνθεσης ή λόγω μειωμένης απέκκρισης από τους νεφρούς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του IGF-1. Παρατηρείται επίσης μειωμένη έκφραση του GHR στο ήπαρ, που με τη σειρά του οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή IGF-1.⁽³⁵⁾

5.3.4 Παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος

Το χαμηλό ανάστημα και οι διαταραχές αύξησης είναι συχνό φαινόμενο στα παιδιά με κάθε είδους σοβαρό καρδιολογικό νόσημα. Υπάρχουν περιπτώσεις που το χαμηλό ανάστημα ή οι διαταραχές αύξησης είναι το σημείο με το οποίο παρουσιάζεται ένα καρδιολογικό πρόβλημα.⁽³⁶⁾

5.3.5 Παθήσεις αναπνευστικού συστήματος

Η κυστική ίνωση είναι νόσος που επηρεάζει τόσο το αναπνευστικό όσο και το γαστρεντερικό σύστημα. Οι διαταραχές αύξησης σε αυτό το νόσημα οφείλονται σε ποικίλους μηχανισμούς που περιλαμβάνουν μειωμένη πρόσληψη τροφής, δυσασπορρόφηση, χρόνια φλεγμονή, και αυξημένες ενεργειακές ανάγκες.⁽³⁷⁾

Το σοβαρό άσθμα μπορεί επίσης να επηρεάσει την αύξηση λόγω της χρήσης από του στόματος γλυκοκορτικοειδών για την αντιμετώπισή του. ⁽³⁸⁾

5.3.6 Ρευματολογικές παθήσεις

Τα ρευματολογικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας και ειδικά η νεανική συστηματική ιδιοπαθής αρθρίτιδα σχετίζονται συχνά με καθυστέρηση της αύξησης. Η παθογένεση των διαταραχών αύξησης είναι αποτέλεσμα δράσης πολλών παραγόντων μεταξύ των οποίων είναι η χρόνια φλεγμονή, η μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, ο υποσιτισμός, η αλλαγή στη σύσταση του σώματος, η καθυστέρηση της έναρξης της ήβης ή η αργή εξέλιξη της ήβης. Οι παράγοντες αυτοί ασκούν την επίδρασή τους συστηματικά στον άξονα GH/IGF-1 και στον άξονα GnRH-γοναδοτροπινών-γονάδων ή τοπικά στην ομοίωση και λειτουργία των επιφύσεων των μακρών οστών. Παρόλο που υπάρχουν νέες θεραπείες για τον έλεγχο της φλεγμονής, ένα ποσοστό 10-20% των ασθενών με σοβαρές μορφές της νόσου παρουσιάζουν συνεχόμενη επιβράδυνση και διαταραχή της αύξησης καταλήγοντας σε τελικό χαμηλό ανάστημα. ⁽³⁹⁾

5.3.7 Μεταβολικά νοσήματα

Η καθυστέρηση στην αύξηση είναι σύνηθες εύρημα σε παιδιά και εφήβους με ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού. Όσον αφορά τις επίκτητες διαταραχές του μεταβολισμού, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ 1) αποτελούσε στο παρελθόν σημαντικό αίτιο χαμηλού αναστήματος και επιβράδυνσης της αύξησης λόγω της απώλειας θερμίδων ως αποτέλεσμα σοβαρής γλυκοζουρίας. Η εξέλιξη στην ρύθμιση του ΣΔ 1 κατέστησε σπάνιο πλέον αυτό το φαινόμενο. Τα παιδιά με ΣΔ 1 που έχουν καλή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης έχουν συνήθως καλή αύξηση και το ύψος τους βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων. ⁽⁴⁰⁾

5.3.8 Κακοήθη νοσήματα

Τα παιδιά που νοσούν από κάποια κακοήθεια μπορεί να εμφανίσουν καθυστέρηση στην αύξηση πριν τη διάγνωση λόγω χαμηλής πρόσληψης τροφής, ναυτίας, εμέτων και αυξημένης κατανάλωσης θερμίδων. Μετά τη διάγνωση η ανορεξία, η ναυτία και οι έμετοι που προκαλούνται από την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία συνηγορούν στην επιδείνωση των διαταραχών αύξησης. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως υποχωρούν μετά από ένα ή δύο χρόνια από την έναρξη της θεραπείας και τα παιδιά εμφανίζουν αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης. Ωστόσο, παιδιά τα οποία χρειάστηκε να κάνουν ακτινοθεραπεία εγκεφάλου μπορεί να εμφανίσουν χαμηλό ανάστημα λόγω διαταραχής της λειτουργίας του υποθαλάμου. Βλάβη του υποθαλάμου μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια μίας ή περισσότερων ορμονών που εκκρίνονται από την υπόφυση, συμπεριλαμβανομένης της αυξητικής ορμόνης, των γοναδοτροπινών, και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (Thyroid-stimulating Hormone, TSH). Σε μικρής ηλικίας παιδιά, ειδικότερα σε κορίτσια, η ακτινοθεραπεία εγκεφάλου μπορεί να προκαλέσει πρόωρη ήβη και χαμηλό ανάστημα. ⁽⁴¹⁾

5.3.9 Ενδοκρινικά αίτια

Σύνδρομο Cushing: ως σύνδρομο Cushing ορίζεται το σύνολο των σωματικών και ψυχικών αλλαγών που προκαλούνται σε ένα άτομο ως αποτέλεσμα της υπερπαραγωγής κορτιζόλης από τα

επινεφρίδια. Όταν τα επινεφρίδια παράγουν ενδογενώς υπερβολική ποσότητα κορτιζόλης, η κατάσταση είναι γνωστή ως ενδογενές σύνδρομο Cushing και είναι σπάνιο στα παιδιά. Η συχνότερη αιτία ενδογενούς συνδρόμου Cushing είναι το αδένωμα υπόφυσης που εκκρίνει ACTH. Άλλη αιτία του συνδρόμου είναι τα επινεφριδιακά αδενώματα, ειδικά σε παιδιά μικρότερης ηλικίας.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών εμφανίζει εξωγενές σύνδρομο Cushing, το οποίο είναι προσωρινό και προκαλείται από την χρήση γλυκοκορτικοειδών ως θεραπεία διάφορων παθήσεων. Ως προς τις σωματομετρικές παραμέτρους, χαρακτηρίζεται από πρόσληψη βάρους και καθυστέρηση της αύξησης, με αποτέλεσμα πολύ υψηλό βάρος σώματος για το ύψος.⁽⁴²⁾

Υποθυρεοειδισμός: η καθυστέρηση της αύξησης είναι γνωστό αποτέλεσμα του υποθυρεοειδισμού στην παιδική ηλικία και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να αποτελεί την αρχική ένδειξη της νόσου. Η οστική ηλικία είναι μικρότερη της χρονολογικής, επομένως πολλά παιδιά με υποθυρεοειδισμό έχουν φυσιολογική αύξηση μόλις λάβουν την κατάλληλη θεραπεία.⁽⁴³⁾

Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης: η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης μπορεί να είναι συγγενής ή επίκτητη. Στις συγγενείς μορφές η διαταραχή μπορεί να αφορά ανωμαλίες στα γονίδια της GH, γονίδια που εδράζονται στο χρωμόσωμα Χ ή διαταραχές στον υποδοχέα της GHRH. Στα επίκτητα αίτια ανεπάρκειας GH περιλαμβάνονται η χρήση ακτινοθεραπείας ως θεραπεία κακοηθών νοσημάτων, το τραύμα, η ιστιοκύττωση και λοιμώξεις κεντρικού νευρικού συστήματος (μηνιγγίτιδα).⁽⁴⁴⁾

5.3.10 Ιατρογενή αίτια

Ορισμένες θεραπείες μπορούν δευτερογενώς να εμποδίσουν την φυσιολογική αύξηση και να οδηγήσουν σε χαμηλό ανάστημα. Η ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοηθειών, χημειοθεραπευτικά φάρμακα, καθώς και θεραπείες για την αντιμετώπιση της Διαταραχής Ελλειμματικής Προσοχής και Υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την διαδικασία της αύξησης και άρα να οδηγήσουν σε χαμηλό ανάστημα. Όπως προαναφέρθηκε, η συχνή χρήση γλυκοκορτικοειδών αποτελεί επίσης συχνό αίτιο διαταραχής της αύξησης στα παιδιά. Η καθυστέρηση της αύξησης μπορεί να συμβεί με ή χωρίς άλλα συμπτώματα περίσσειας γλυκοκορτικοειδών, γνωστό ως σύνδρομο Cushing. Η ανασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών στην αύξηση συμβαίνει μέσω μίας πληθώρας μηχανισμών που παρεμβαίνουν στην ενδογενή έκκριση αυξητικής ορμόνης και τη δράση αυτής καθώς και στον σχηματισμό των οστών και του κολλαγόνου. Η επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στην αύξηση εξαρτάται από το είδος, τη δόση και τη διάρκεια της χρήσης τους. Σκευάσματα με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης έχουν μεγαλύτερο αντίκτυπο στην αύξηση όπως και καθημερινά θεραπευτικά σχήματα σε σύγκριση με αυτά στα οποία η χορήγηση είναι παρήμερη. Διαταραχές αύξησης μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και σε μακρά χορήγηση εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών, παρόλο που η επίδραση στο τελικό ανάστημα φαίνεται να είναι μικρή.⁽⁴²⁾

5.3.11 Ψυχοκοινωνικά αίτια

Παιδιά τα οποία έχουν βιώσει συναισθηματική στέρηση μπορεί να εμφανίσουν διαταραχές αύξησης και κατά συνέπεια χαμηλό ανάστημα. Η συναισθηματική στέρηση μπορεί να απορρέει από αντίξοες συνθήκες διαβίωσης (περιβαλλοντικοί παράγοντες, πόλεμος), σεξουαλική ή σωματική κακοποίηση και παραμέληση από τους κηδεμόνες. Η σύνδεση μεταξύ ψυχοκοινωνικής παραμέλησης και καθ' ύψος

αύξησης είναι γνωστή ως ψυχοκοινωνικό χαμηλό ανάστημα (psychosocial short stature-PSS). Στα μικρά παιδιά η συναισθηματική στέρηση προκαλεί ένα σύνολο διαταραχών που πέρα από καθυστέρηση αύξησης περιλαμβάνει και διαταραχές συμπεριφοράς που σχετίζονται με την τροφή όπως πολυφαγία, αλλοτριοφαγία, καθώς και αϋπνία, υπνοβασία και απάθεια.

Αίτιο της διαταραχής φαίνεται να είναι ο αναστρέψιμος υποϋποφυσισμός που αφορά την αυξητική ορμόνη και τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.⁽⁴⁵⁾

Η απομάκρυνση των παιδιών από το δυσμενές περιβάλλον οδηγεί σε αντιρροπιστική επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης και αποκατάσταση της συμπεριφοράς.

Διατροφικές διαταραχές όπως η νευρογενής ανορεξία και διαταραχές του ψυχισμού όπως η κατάθλιψη έχουν επίσης αρνητική επίδραση στην αύξηση.

6. Διερεύνηση χαμηλού αναστήματος

Στην διαγνωστική προσέγγιση των παιδιών με χαμηλό ανάστημα είναι σημαντικό να εντοπίζονται τα παιδιά με κάποια διαταραχή αύξησης ώστε να ξεκινάει η διερεύνηση και να ορίζονται οι κατάλληλες διαγνωστικές τεχνικές για κάθε περίπτωση.

6.1 Ιστορικό

Κατά τη λήψη του ιστορικού είναι σημαντικό να συγκεντρωθούν πληροφορίες σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό: η εθνικότητα των γονέων, τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά τους (έλεγχος για δυσμορφικά στοιχεία προσώπου, δυσαναλογίες μελών σώματος), το ύψος των γονέων και άλλων μελών της οικογένειας στην αντίστοιχη ηλικία με αυτή του παιδιού, την ηλικία έναρξης της ήβης αυτών, το ενήλικο ύψος των γονέων και άλλων μελών της οικογένειας, πιθανή συγγενική σχέση γονέων, η ύπαρξη αυτοφλεγμονωδών νόσων, διαταραχών του θυρεοειδούς, ενδοκρινικών διαταραχών ή σκελετικών δυσπλασιών στην οικογένεια. Καθώς τα συχνότερα αίτια χαμηλού αναστήματος είναι το οικογενές χαμηλό ανάστημα και η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση στην αύξηση και στην ενήβωση, ένα οικογενειακό ιστορικό καθυστέρησης έναρξης της ήβης μας κατευθύνει προς την ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση της αύξησης, ενώ χαμηλό ανάστημα στα μέλη της οικογένειας μας κατευθύνει προς το οικογενές χαμηλό ανάστημα.⁽²⁰⁾

Όσον αφορά το ατομικό ιστορικό χρήσιμες θα αποβούν πληροφορίες από το προγεννητικό ιστορικό σχετικά με την κύηση, την πιθανή χρήση υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, χρήση φαρμάκων από τη μητέρα κατά την κύηση, ιστορικό προηγούμενων κυήσεων. Συνθήκες κατά τον τοκετό οι οποίες θα μπορούσαν να προκαλέσουν επιπλοκές στο νεογνό καθώς και περιγεννητικά προβλήματα όπως υπογλυκαιμία, παρατεταμένος ίκτερος θα μπορούσαν να κατευθύνουν τη διάγνωση.⁽⁴⁶⁾

Τα σωματομετρικά στοιχεία του παιδιού κατά τη γέννηση (μήκος, βάρος, περίμετρος κεφαλής) είναι χρήσιμα, καθώς τα νεογνά με IUGR μπορεί να συνεχίσουν να υπολείπονται στην αύξηση στη μετέπειτα ζωή τους. Ιστορικό δυσχέρειας στη σίτιση κατά τον 1ο χρόνο ζωής μπορεί να συνδυάζεται με σύνδρομο Prader-Willi, ενώ διαταραχές σίτισης σε εφήβους μπορεί να σχετίζονται με νευρογενή ανορεξία.

Είναι επίσης σημαντικό να οριστεί ο ρυθμός αύξησης και να προσδιοριστεί η χρονική στιγμή που παρατηρήθηκε η καθυστέρηση της αύξησης. Ένα παιδί που μεγαλώνει με φυσιολογικό ρυθμό και η καμπύλη αύξησής του είναι παράλληλη με την 3η ΕΘ είναι πιθανότερο να εμπίπτει στην κατηγορία του οικογενούς ή ιδιοσυστασιακού χαμηλού αναστήματος. Αντίθετα, ένα παιδί του οποίου το ύψος σταδιακά απομακρύνεται από την φυσιολογική καμπύλη αύξησης, ειδικά μετά το 2ο χρόνο ζωής, είναι πιθανότερο να έχει κάποιο υποκείμενο νόσημα. Όταν αυτή η απομάκρυνση από το φυσιολογικό συμβαίνει από νωρίς στην παιδική ηλικία και συνεχίζει στην μετέπειτα ζωή, πρόκειται συνήθως για κάποια συγγενή διαταραχή, όπως πχ: το σύνδρομο Turner ή η συγγενής ανεπάρκεια GH. Καθυστέρηση αύξησης η οποία παρατηρείται μετά από μία συνεχόμενη περίοδο φυσιολογικής αύξησης υποδηλώνει επίκτητο νόσημα (πχ: ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου).

Η εκτίμηση των αναπτυξιακών οροσήμων και η ηλικία κατάκτησής τους είναι πολύτιμη πληροφορία καθώς η καθυστέρησή τους και η ύπαρξη νοητικής υστέρησης μπορεί να σχετίζονται με γενετικά σύνδρομα, χρωμοσωμικές διαταραχές ή μεταβολικά νοσήματα.

Προηγούμενο ιστορικό νοσηλειών, χειρουργείων, σοβαρής νόσου και χρήσης θεραπευτικώνσκευασμάτων είναι αναπόσπαστο κομμάτι της λήψης ιστορικού. Η περιγραφή συμπτωμάτων από επιμέρους συστήματα κατά τη λήψη ιστορικού μπορεί να δώσει πληροφορίες για υποκείμενες διαταραχές.

Τέλος, η εκτίμηση της ψυχοκοινωνικής λειτουργικότητας του παιδιού και η συμπεριφορά του μπορεί να αποκαλύψει περιπτώσεις παραμέλησης, συναισθηματικής στέρησης ή ψυχικές διαταραχές.

6.2 Κλινική εξέταση

Στόχος της κλινικής εξέτασης είναι να αναγνωρίσει τα σημεία εκείνα τα οποία μπορεί να αποκαλύψουν το αίτιο του χαμηλού αναστήματος.

Πρώτο βήμα είναι η λήψη σωματομετρικών δεδομένων, όπως: το ύψος, το βάρος, η περίμετρος κεφαλής, το ανάστημα σε καθιστή θέση, ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index- BMI), το μήκος του ανοίγματος των χεριών. Οι μετρήσεις του παιδιού αφού αποκτηθούν συγκρίνονται με τις αντίστοιχες μέσες τιμές για την κατάλληλη ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα. Συγκεκριμένα για το ύψος, το βάρος και την περίμετρο κεφαλής είναι καλό να χρησιμοποιούνται οι πιο επικαιροποιημένες καμπύλες αύξησης.⁽⁴⁷⁾ Η ύπαρξη προηγούμενων μετρήσεων παρέχει μία εκτίμηση της μέχρι τώρα πορείας της αύξησης του παιδιού. Από τις παραπάνω μετρήσεις μπορεί να μπει η υποψία για μία νοσογόνο κατάσταση ή να οριστεί μία κατεύθυνση προς τη διάγνωση.⁽⁴⁸⁾ Για παράδειγμα, όταν σε ένα παιδί με χαμηλό ανάστημα το βάρος υπολείπεται περισσότερο από το ύψος, τότε πιθανότερη αιτία είναι κάποια χρόνια νόσος ή ο υποσιτισμός. Αντίθετα, ένα παιδί με χαμηλό ανάστημα το οποίο είναι παχύ, είναι πιθανότερο να έχει κάποια ενδοκρινική διαταραχή ή κάποια συνδρομική κατάσταση. Παθολογικές σωματικές αναλογίες είναι ενδεικτικές σκελετικών δυσπλασιών, πχ: μικρό μήκος αντιβραχίου συναντάται σε διαταραχές των SHOX γονιδίων.⁽⁴⁹⁾

Κατά την επισκόπηση είναι σημαντικό να δοθεί χρόνος για την αναζήτηση και αναγνώριση πιθανών δυσμορφικών χαρακτηριστικών τα οποία συναντώνται σε σύνδρομα που συνδέονται με χαμηλό ανάστημα. Σε κορίτσια με χαμηλό ανάστημα η διενέργεια καρυστύπου είναι χρήσιμη για αποκλεισμό του συνδρόμου Turner, ακόμα και όταν απουσιάζουν τα τυπικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία μπορεί να υποδηλώνει ηπατική ή μεταβολική νόσο. Κοιλιακή διάταση μπορεί να παρατηρηθεί σε παιδιά με κοιλιοκάκη. Η παρουσία βρογχοκήλης κατά την εξέταση του θυρεοειδούς και η συνοδά σημεία όπως βραδυκαρδία, καθυστερημένη οδοντοφυΐα, ξηρότητα δέρματος ή ελαττωμένα τενόντια αντανακλαστικά, ιδίως του Αχιλλείου, είναι ενδεικτικά υποθυρεοειδισμού. Συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, διαταραχές οράσεως, σημεία αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης υποδηλώνουν την πιθανότητα επίκτητης διαταραχής της υπόφυσης λόγω βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος από την ύπαρξη κάποιου όγκου ή λόγω παρουσίας υδροκέφαλου.⁽⁵⁰⁾ Το στάδιο εφηβικής ανάπτυξης κατά Tanner μας δίνει πληροφορίες για την εξέλιξη της ήβης σε σχέση με τη χρονολογική ηλικία του παιδιού. Σε άτομα με ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση στην αύξηση και την ενήβωση, η έναρξη της εφηβείας αργά και

παρουσιάζουν τον κατώτερο ρυθμό αύξησης πριν την είσοδο στην εφηβεία, όμως συνήθως αποκτούν φυσιολογικό τελικό ανάστημα. Στον αντίποδα, η πρόωμη ήβη μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό τελικό ανάστημα λόγω της πρόωρης σύγκλεισης των επιφύσεων των μακρών οστών.⁽⁵¹⁾

6.3 Εργαστηριακός έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος για τη διερεύνηση παιδιών με χαμηλό ανάστημα καθοδηγείται από το ατομικό ιστορικό και από τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης.

Για τον προσδιορισμό της οστικής ηλικίας λαμβάνεται ακτινογραφία της αριστερής άκρας χείρας και του αριστερού καρπού. Έπειτα, η ακτινογραφία συγκρίνεται με αντίστοιχες παιδιών του ίδιου φύλου και της ίδιας ηλικίας.⁽⁵²⁾ Η οστική ηλικία ενός παιδιού μπορεί να συμβαδίζει με την χρονολογική του ηλικία, να προηγείται ή να έπεται αυτής. Προχωρημένη ή υπολειπόμενη οστική ηλικία ορίζεται ως αυτή που είναι 2 σταθερές αποκλίσεις πάνω ή κάτω από τη μέση τιμή αντίστοιχα. Καθυστερημένη οστική ηλικία συναντάται σε παιδιά με ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση αύξησης και ενήβωσης καθώς και σε παθολογικά αίτια χαμηλού αναστήματος όπως η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, η ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών και τα χρόνια νοσήματα. Αντίθετα, προχωρημένη οστική ηλικία συναντάται σε παιδιά με πρόωμη ήβη και σε περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού. Θα πρέπει να σημειωθεί πως τα παχύσαρκα παιδιά έχουν αυξημένη οστική ηλικία, οπότε η εκτίμηση των ακτινογραφιών άκρας χείρας και καρπού για την εκτίμηση της ωρίμανσης του σκελετού δεν είναι αξιόπιστη. Οστική ηλικία που συμβαδίζει με τη χρονολογική ηλικία συναντάται σε παιδιά με οικογενές χαμηλό ανάστημα καθώς και σε κορίτσια μικρής ηλικίας με σύνδρομο Turner.⁽⁵³⁾ Εκτός από την εκτίμηση της οστικής ηλικίας, ο ακτινολογικός έλεγχος των άκρων χειρών και των καρπών μπορούν να δώσουν πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα ύπαρξης σκελετικών δυσπλασιών οι οποίες είναι παρούσες σε διαταραχές των γονιδίων SHOX, σε μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR3 ή σε μεταλλάξεις του γονιδίου NPR2.⁽⁵²⁾

Τα παιδιά με χαμηλό ανάστημα τα οποία δεν έχουν σαφή εικόνα νοσούντος, θα πρέπει να διερευνώνται για ένα πλήθος χρόνιων νοσημάτων ειδικά αν παρουσιάζουν υπολειπόμενη οστική ηλικία. Οι κυριότερες παθήσεις που θα πρέπει να αποκλειστούν είναι η κοιλιοκάκη, ο υποθυρεοειδισμός καθώς και φλεγμονώδεις νόσοι που οδηγούν σε υποσιτισμό ή δυσσαπορρόφηση.

Όσον αφορά τις εργαστηριακές διαγνωστικές εξετάσεις, κάποιες αρχικές αιματολογικές αναλύσεις είναι απαραίτητες στη διερεύνηση παιδιού ή εφήβου με χαμηλό ανάστημα. Η γενική εξέταση αίματος, η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, καθώς και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι χρήσιμες για την ανάδειξη υπάρχουσας φλεγμονής. Ο έλεγχος του ήπατος και ο έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας γίνονται προς αποκλεισμό χρόνιων συστηματικών παθήσεων, νεφρικής ανεπάρκειας, νεφρικής σωληναριακής οξέωσης.⁽⁵²⁾

Τα επίπεδα IGF-1 και IGFBP-3 του ορού είναι πιο αξιόπιστα για την αξιολόγηση του άξονα GH/IGF-1 σε παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας και σε παιδιά μικρότερα των τριών ετών. Ασθενείς με χαμηλές συγκεντρώσεις IGF-1 για το φύλο και την ηλικία, θα πρέπει να διερευνώνται για ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης με δοκιμασίες πρόκλησης. Επομένως υποψία για διαταραχές στον άξονα GH/IGF-1 μπαίνει σε παιδιά με χαμηλό ανάστημα, χαμηλό ρυθμό αύξησης του ύψους και χαμηλές συγκεντρώσεις IGF-1 για το φύλο και την ηλικία.⁽⁵⁴⁾

Οι δοκιμασίες πρόκλησης παίζουν μέχρι σήμερα καθοριστικό ρόλο στην διάγνωση της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone Deficiency-GHD). Μετρούν την ανταπόκριση του υποθαλάμου και της υπόφυσης σε ορισμένα ερεθίσματα. Οι συνηθέστερες ουσίες που χρησιμοποιούνται στις δοκιμασίες πρόκλησης είναι η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη, η κλονιδίνη, η αργινίνη, η L-dopa και το GH-releasing peptide 2. Παρόλο που οι δοκιμασίες πρόκλησης αποτελούν μέθοδο gold standard, διαθέτουν περιορισμούς όπως η χαμηλή επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων, η απουσία ομοφωνίας για τα όρια τιμών GH παγκοσμίως για τα διάφορα τεστ και οι διαφορές μεταξύ των εργαστηρίων.⁽⁵⁴⁾ Το όριο τιμής για την διαπίστωση της ανεπάρκειας GH είναι αυθαίρετο. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών τα όρια των τιμών μειώθηκαν με σκοπό να μειωθεί η πιθανότητα των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Η συνήθης τιμή GH σε δοκιμασία πρόκλησης για την διαπίστωση GHD στις ΗΠΑ είναι τα 10mcg/L, ενώ σε άλλες χώρες το όριο είναι τα 6mcg/L. Επιπλέον, οι μέγιστες τιμές GH που καταγράφονται κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών εξαρτώνται από το BMI καθώς και από την πρόσφατη διατροφική κατάσταση: μεγαλύτερες τιμές εμφανίζονται σε άτομα με χαμηλότερο BMI και όταν έχει προηγηθεί νηστεία. Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω, υπάρχουν φωνές που υποστηρίζουν πως οι δοκιμασίες πρόκλησης δεν θα έπρεπε να αποτελούν το καθοριστικό διαγνωστικό εργαλείο για την GHD, ή πως δεν θα έπρεπε να πραγματοποιούνται υποχρεωτικά σε παιδιά που η διάγνωση τίθεται από τα σωματομετρικά στοιχεία, την κλινική εξέταση, τα ακτινολογικά ευρήματα.

Σε όλα τα παιδιά με υψηλή υποψία GHD θα πρέπει να διενεργείται MRI εγκεφάλου για τη μελέτη των περιοχών του υποθαλάμου και της υπόφυσης. Επί παρουσίας νευρολογικής σημειολογίας ή υποψίας αλλοιώσεων στην περιοχή του υποθαλάμου ή της υπόφυσης, η MRI εγκεφάλου θα πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατό. Στα παιδιά με GHD, η MRI εγκεφάλου βοηθάει στο να εντοπιστούν ανατομικές δυσπλασίες του υποθαλάμου, της υπόφυσης, όγκοι, ή άλλες διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα απεικονιστικά στοιχεία θα συμβάλλουν στην περαιτέρω διερεύνηση για το κατά πόσο υπάρχει η πιθανότητα να συνυπάρχουν ανεπάρκειες άλλων ορμονών της υπόφυσης, για την χρησιμότητα διενέργειας γενετικού ελέγχου, και για την πιθανότητα ύπαρξης εμμένουσας GHD.⁽¹⁶⁾ Σύμφωνα με μελέτες, παιδιά με GHD και παθολογικά ευρήματα στην MRI εγκεφάλου, είναι πιθανότερο να έχουν GHD που επιμένει στην ενήλικη ζωή, οπότε χρειάζονται στενή παρακολούθηση για την πιθανότητα εμφάνισης ανεπάρκειας και άλλων ορμονών της υπόφυσης. Αντίθετα, παιδιά με μεμονωμένη ανεπάρκεια GH, και φυσιολογική MRI μπορεί να έχουν φυσιολογική έκκριση GH στην ενήλικη ζωή.⁽⁵⁴⁾ Η διενέργεια MRI εγκεφάλου- με έμφαση στην απεικόνιση της υπόφυσης και του υποθαλάμου-είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην αξιολόγηση νεογνών με ανωμαλίες μέσης γραμμής, μικρό πέος και υπογλυκαιμία.⁽¹⁶⁾

Καθώς η γενετική επιστήμη εξελίσσεται, ο αριθμός των περιπτώσεων χαμηλού αναστήματος που αποδίδονται σε κάποιο γενετικό αίτιο συνεχώς αυξάνεται. Ο γενετικός έλεγχος δε διενεργείται σε όλες τις περιπτώσεις χαμηλού αναστήματος. Χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό μέσο σε παιδιά των οποίων τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά υποδηλώνουν υψηλή πιθανότητα γενετικού αιτίου. Σε αυτά περιλαμβάνονται παιδιά με σοβαρό χαμηλό ανάστημα (< -3SD για τον γενικό πληθυσμό, ή >3SD χαμηλότερο ύψος από το μέσο εκτιμώμενο ύψος-στόχο), παιδιά με σωματικές δυσαναλογίες ή/και σκελετικές δυσπλασίες, παιδιά που γεννήθηκαν SGA τα οποία δεν παρουσιάζουν επαρκή αντιρροπιστική αύξηση (catch-up growth).⁽¹⁶⁾

Στα σύνδρομα που οι δυσμορφίες είναι σαφείς και χαρακτηριστικές του υπεύθυνου συνδρόμου, η διάγνωση είναι ευκολότερη. Παράδειγμα αποτελεί η διενέργεια καρυότυπου σε περιπτώσεις κοριτσιών χαμηλού αναστήματος με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά συνδρόμου Turner. Να σημειωθεί ότι ακόμα και σε απουσία των τυπικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου θα πρέπει να πραγματοποιείται καρυότυπος για τον αποκλεισμό του συνδρόμου σε κορίτσια με χαμηλό ανάστημα. Πέρα από τις περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει υποψία κάποιου συνδρόμου, ο γενετικός έλεγχος μπορεί να αποβεί διαφωτιστικός σε περιπτώσεις χαμηλού αναστήματος που έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια. ⁽⁵²⁾ Πρόσφατες έρευνες έδειξαν πως σε ένα σημαντικό αριθμό υγιών κατά τα άλλα παιδιών με χαμηλό ανάστημα, υπάρχει μονογονιδιακό αίτιο για το χαμηλό ανάστημα. Στα παιδιά αυτά συνήθως έχει τεθεί η διάγνωση οικογενούς χαμηλού αναστήματος. Γονίδια τα οποία εμπλέκονται σε περιπτώσεις μεμονωμένου χαμηλού αναστήματος περιλαμβάνουν γονίδια που σχετίζονται με την επιφυσιακή πλάκα αύξησης όπως τα γονίδια SHOX, ACAN, NPR2, NPR3 και IHH. Στις περιπτώσεις διαταραχών των παραπάνω γονιδίων, παρουσιάζεται ποικίλης σοβαρότητας χαμηλό ανάστημα χωρίς συνοδά χαρακτηριστικά. Κατά συνέπεια, έλεγχος πολλαπλών γονιδίων χρησιμοποιώντας νέες μεθόδους όπως η ανάλυση της αλληλουχίας του DNA όλων των γονιδίων (Whole Exome Sequencing-WES), αποβαίνει ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις χαμηλού αναστήματος όπου απουσιάζουν συνοδά χαρακτηριστικά. ⁽⁵⁵⁾

Μία πρόσφατη ανακάλυψη στον τομέα των δοκιμασιών για τη διάγνωση GHD είναι το σκεύασμα Macimorelin. Πρόκειται για έναν από του στόματος χορηγούμενο συνθετικό αγωνιστή γκρελίνης ο οποίος προκαλεί απελευθέρωση GH από την υπόφυση. Χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο για τη διάγνωση GHD σε ενήλικους από το 2017. Τα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης μεθόδου διάγνωσης είναι η από του στόματος χορήγηση, η ανάγκη για τη συλλογή λιγότερων δειγμάτων σε μικρότερο χρονικό διάστημα, η παρουσία λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με άλλες δοκιμασίες πρόκλησης, η υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, καθώς και η μεγαλύτερη επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων σε σύγκριση με άλλες δοκιμασίες πρόκλησης. Η δοκιμασία πρόκλησης με Macimorelin μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια των δοκιμασιών πρόκλησης στη διάγνωση GHD και να είναι καλύτερα ανεκτό από άλλες δοκιμασίες, όμως αυτό μένει να αποδειχτεί και στον παιδιατρικό πληθυσμό. ⁽⁵⁵⁾⁽¹⁶⁾

7. Αντιμετώπιση χαμηλού αναστήματος

Η αντιμετώπιση του χαμηλού αναστήματος εξαρτάται από την ταυτοποίηση της υποκείμενης αιτίας. Όταν διαπιστωθεί πως το αίτιο του χαμηλού αναστήματος είναι κάποια συγκεκριμένη πάθηση (πχ: υποθυρεοειδισμός ή ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης) για την οποία υπάρχει θεραπεία (χορήγηση θυροξίνης και αυξητικής ορμόνης αντίστοιχα), η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας θα βελτιώσει σημαντικά την αύξηση εφόσον οι επιφύσεις των μακρών οστών παραμένουν ανοιχτές. Συχνά αυτά τα παιδιά εμφανίζουν γρήγορα αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης για αρκετό χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της ενδεδειγμένης θεραπείας. Εάν το αίτιο της διαταραχής της αύξησης προϋπήρχε για μεγάλο χρονικό διάστημα ή συνέβη ακριβώς πριν την έναρξη της ήβης, είναι πιθανό να μην υπάρξει πλήρης ανατροπή της διαταραχής της αύξησης παρά την εφαρμογή θεραπείας.

Είναι σημαντικό να εντοπιστούν οι περιπτώσεις οικογενούς χαμηλού αναστήματος καθώς και οι περιπτώσεις ιδιοσυστασιακής καθυστέρησης στην αύξηση και την ενήβωση, ώστε να υπάρξει καθησυχασμός της οικογένειας. Στις περιπτώσεις οικογενούς χαμηλού αναστήματος το παιδί αναμένεται να ακολουθήσει το ύψος των γονέων. Στα περιστατικά ιδιοσυστασιακής καθυστέρησης της αύξησης και της ενήβωσης, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την/τον έφηβο η διαβεβαίωση πως η επιτάχυνση της αύξησης θα επέλθει, ώστε να μην νιώθουν μειονεκτικά απέναντι στους συνομηλίκους τους.⁽¹⁹⁾

Στα παιδιά με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GHD), στόχος είναι η υποκατάσταση της ανεπάρκειας GH ώστε το ύψος κατά την παιδική ηλικία να επανέλθει σε φυσιολογικές τιμές και να επιτευχθεί φυσιολογικό ύψος στην ενήλικη ζωή. Για το σκοπό αυτό χορηγείται θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη (recombinant human growth hormone-rhGH). Πέρα από τις περιπτώσεις GHD, η rhGH χρησιμοποιείται και σε άλλες καταστάσεις όπου παρατηρείται χαμηλό ανάστημα και διαταραχές αύξησης όπως είναι: το σύνδρομο Turner, το σύνδρομο Noonan, το σύνδρομο Prader-Willi, οι διαταραχές των SHOX γονιδίων, οι διαταραχές αύξησης που οφείλονται σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, παιδιά που γεννήθηκαν SGA και τα οποία δεν παρουσιάζουν αντιρροπιστική επιτάχυνση της αύξησης, καθώς και παιδιά με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα.⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾

Να σημειωθεί πως οι ενδείξεις χορήγησης rhGH, όπως και τα πρωτόκολλα χορήγησής της διαφέρουν μεταξύ των χωρών. Οι θεραπευτικές δόσεις rhGH θα πρέπει να εξατομικεύονται και σκοπός είναι η χορήγηση της χαμηλότερης δυνατής δόσης η οποία θα φέρει την επιθυμητή επιτάχυνση στην αύξηση του ύψους.

Η χορηγούμενη rhGH βασίζεται κυρίως στο βάρος σώματος ή στην επιφάνεια σώματος, και αργότερα στην ανταπόκριση της αύξησης στην θεραπεία. Στην Ευρώπη η συνήθης αρχική δόση rhGH για παιδιά με GHD είναι 25 μg/kg/day (0.18 mg/kg/week). Η ίδια δόση χρησιμοποιείται στην Ιαπωνία, στον Καναδά, ενώ παρόμοιες οδηγίες ακολουθούνται στην Αυστραλία (4.5 mg/m²/week), ενώ στις ΗΠΑ η αρχική δόση μπορεί να φτάσει και τα 43μg/kg/day (0.3mg/kg/week). Η αρχική δόση θα πρέπει να ορίζεται από τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης : σε ασθενείς με σοβαρότερη GHD (χαμηλότερα επίπεδα κορύφωσης GH στις δοκιμασίες πρόκλησης, χαμηλότερα επίπεδα IGF-1 και κλινική σημειολογία) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χαμηλότερες αρχικές δόσεις rhGH οι οποίες κυμαίνονται μεταξύ 17-35 μg/kg/day και συνήθως αρκούν για να επιτύχουν φυσιολογικό ύψος στην

ενήλικο ζωή. Στις λουπές ενδείξεις χορήγησις rhGH, όπου δεν πρόκειται για GHD, οι δόσεις που χρησιμοποιούνται αρχικά μπορεί να είναι υψηλότερες.⁽¹⁶⁾

Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθούν μοντέλα πρόβλεψης. Τα μοντέλα πρόβλεψης είναι μαθηματικοί αλγόριθμοι που σκοπό έχουν να προβλέψουν εξατομικευμένα την απάντηση στη θεραπεία και βασίζονται σε ανάλυση πολλαπλών μεταβλητών που αφορούν σε χαρακτηριστικά των ασθενών αλλά και παραμέτρους της θεραπείας τους. Αυτοί οι αλγόριθμοι δύνανται να εξηγήσουν με μικρό περιθώριο λάθους και σε υψηλό βαθμό την παρατηρούμενη μεταβλητότητα της απάντησης αρχικά κατά το πρώτο έτος θεραπείας και ακολούθως και για τα υπόλοιπα έτη. Περιγράφουν την πιθανότερη μέση απάντηση βασιζόμενα σε προγνωστικούς δείκτες (π.χ. φύλο, ηλικία, ύψος, βάρος, δόση rhGH) για μια ομάδα ασθενών με συγκεκριμένη διάγνωση.⁽⁵⁷⁾

Η κύρια παράμετρος βάσει της οποίας γίνεται η αναπροσαρμογή της χορηγούμενης δόσης rhGH είναι ο βαθμός της προκληθείσας αύξησης του ύψους. Η καταλληλότητα της χορηγούμενης δόσης εκτιμάται κάθε 6-12 μήνες σύμφωνα με την αλλαγή του ύψους η οποία μετράται σε Standard Deviation Score (SDS). Η μέτρηση των συγκεντρώσεων IGF-1 του ορού μπορεί να μας δώσει επιπλέον πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, πριν ακόμα φανεί η επίδραση της θεραπείας στο ύψος του ασθενούς.⁽⁵⁷⁾ Τα μοντέλα πρόβλεψης μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αναπροσαρμογή της θεραπείας: οι αλγόριθμοι πρόληψης προτείνουν πως η ανταπόκριση στη θεραπεία κατά τον πρώτο χρόνο αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προγνωστικές παραμέτρους για το ενήλικο ύψος. Μόλις επιτευχθεί η αντιρροπιστική αύξηση σε ασθενείς με GHD, θα χρειαστεί να αποφασιστεί κατά πόσο μπορεί να μειωθεί η δόση της χορηγούμενης rhGH με στενό follow-up για να διαπιστωθεί πως το ύψος συνεχίζει να αυξάνεται με τον επιθυμητό ρυθμό.^{(16) (56)}

Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη θεραπεία είναι μεταξύ άλλων, η ταυτόχρονη ύπαρξη άλλου σοβαρού νοσήματος, η καθυστέρηση στη διάγνωση: έγκαιρη έναρξη της θεραπείας μεγιστοποιεί το ύψος πριν την έναρξη της ήβης, η ακτινοθεραπεία: παιδιά που έχουν υποστεί ακτινοθεραπεία στη σπονδυλική στήλη τείνουν να έχουν φτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία, ή η μη συμμόρφωση στις θεραπευτικές οδηγίες.⁽⁵⁶⁾

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπεία με rhGH είναι πολύ σπάνιες. Κάποιες από αυτές είναι η καλοήθης ενδοκράνια υπέρταση, η εμφάνιση γυναικομαστίας, οι αρθραλγίες και η εμφάνιση οιδήματος. Προσεκτική λήψη ιστορικού και ενδελεχής κλινική εξέταση θα φανερώσει πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας. Η διαχείριση αυτών των παρενεργειών περιλαμβάνει την σταδιακή μείωση της χορηγούμενης δόσης rhGH ή την προσωρινή διακοπή χορήγησής της. Η χορήγηση rhGH μπορεί να αποκαλύψει υποβόσκοντα υποθυρεοειδισμό. Επί απουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν πως η μακροχρόνια θεραπεία με rhGH αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση λευχαιμίας, όγκων εγκεφάλου, σακχαρώδους διαβήτη ή επιφυσιολίσθηση της κεφαλής του μηριαίου οστού.⁽⁵¹⁾

Καθώς η φαρμακολογία εξελίσσεται γίνεται συνεχώς προσπάθεια για αναζήτηση νέων θεραπευτικών σκευασμάτων, με καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, τα οποία έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Σε αυτά τα πλαίσια φαρμακευτικές εταιρείες έχουν αναπτύξει χημικά ανάλογα της GH τα οποία έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από την ημερησίως χορηγούμενη rhGH, τα οποία διατίθενται στην Κορέα και την Κίνα. Τα σκευάσματα αυτά χορηγούνται εβδομαδιαίως και σε

ορισμένες περιπτώσεις σε πιο αραιά διαστήματα, γεγονός το οποίο βελτιώνει τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Επί του παρόντος μελετάται η χρήση τους σε ενήλικο αλλά και παιδιατρικό πληθυσμό. Καθώς ένα σκεύασμα GH μακράς δράσης αποτελεί μία νέα βιολογική οντότητα, είναι σημαντικό να οριστούν τα επιθυμητά επίπεδα IGF-1 του ορού κατά τη χορήγηση, αλλά και να οριστούν τα κατάλληλα διαστήματα ελέγχου των επιπέδων IGF-1 ώστε να είναι δυνατή η εξατομίκευση της θεραπευτικής δόσης.⁽¹⁶⁾

Το C νατριουρητικό πεπτίδιο (C-type natriuretic peptide, CNP) είναι ένας ακόμα σημαντικός ρυθμιστής της κατά μήκος αύξησης των οστών. Το CNP μέσω του υποδοχέα NPR2 των χονδροκυττάρων επιδρά στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων εμποδίζοντας το σηματοδοτικό μονοπάτι που ξεκινάει από το γονίδιο FGFR3. Ανάλογα του CNP μπορούν να συνδεθούν με τον υποδοχέα NPR2 και να λειτουργήσουν ρυθμιστικά στον σηματοδοτικό καταρράκτη που αφορά στο γονίδιο FGFR3. Στην αχονδοπλασία και στη υποχονδροπλασία, το γονίδιο FGFR3 έχει υποστεί μετάλλαξη και είναι συνεχώς ενεργό. Επομένως, θεωρητικά, ανάλογα του CNP μπορεί να είναι χρήσιμα σε περιπτώσεις υποχονδροπλασίας, ανεπάρκειας CNP, ετερόζυγων μεταλλάξεων του γονιδίου NPR2, λοιπών σκελετικών δυσπλασιών και σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς χαμηλού αναστήματος.⁽⁵⁵⁾⁽¹⁶⁾

8. Επίλογος

Το χαμηλό ανάστημα σε βρέφη, παιδιά και εφήβους μπορεί να οφείλεται σε φυσιολογική παραλλαγή ή σε παθολογικές καταστάσεις. Η προσεκτική εκτίμηση και καταγραφή της αύξησης των παιδιών είναι εξαιρετικής σημασίας για την έγκαιρη ανίχνευση διαταραχών που σχετίζονται με καταστάσεις όπου χρειάζεται θεραπευτική παρέμβαση. Η διαφορική διάγνωση παιδιών με χαμηλό ανάστημα παθολογικής αιτιολογίας μπορεί να είναι περίπλοκη, καθώς ένας μεγάλος αριθμός συνδρόμων και νόσων σχετίζεται με χαμηλό ανάστημα και διαταραχές αύξησης. Η ταυτοποίηση του υποκείμενου αιτίου του χαμηλού αναστήματος είναι κριτικής σημασίας για την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος και την κατά το δυνατόν καλύτερη έκβαση της θεραπείας. Είναι πιθανό πως στο προσεχές μέλλον, με την όλο και μεγαλύτερη διαθεσιμότητα μεθόδων γενετικού ελέγχου θα είναι δυνατή η ανάδειξη των γενετικών και επιγενετικών παραγόντων που συνεισφέρουν στη διαμόρφωση του αναστήματος. Η βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών διαμόρφωσης του ύψους θα ανοίξει το δρόμο τόσο για νέες διαγνωστικές τεχνικές όσο και για καινοτόμες θεραπείες οι οποίες θα είναι πλέον εξατομικευμένες, και άρα πιο αποτελεσματικές.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Kiserud, T., Benachi, A., Hecher, K., Perez, R. G., Carvalho, J., Piaggio, G., & Platt, L. D. (2018). *The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 218(2), S619–S629.* doi:10.1016/j.ajog.2017.12.010
- (2) Claris, O., Beltrand, J., & Levy-Marchal, C. (2010). *Consequences of Intrauterine Growth and Early Neonatal Catch-Up Growth. Seminars in Perinatology, 34(3), 207–210.* doi:10.1053/j.semperi.2010.02.005
- (3) Rosenbloom, A. L. (2007). Physiology of Growth. *Annales Nestlé (English Ed.), 65(3), 97–108.* doi:10.1159/000112232
- (4) Benyi, E., & Säwendahl, L. (2017). *The Physiology of Childhood Growth: Hormonal Regulation. Hormone Research in Paediatrics, 88(1), 6–14.* doi:10.1159/000471876
- (5) Rogol, A. D., Roemmich, J. N., & Clark, P. A. (2002). *Growth at puberty. Journal of Adolescent Health, 31(6), 192–200.* doi:10.1016/s1054-139x(02)00485-8
- (6) Wood, C., Lane, L. C., & Cheetham, T. (2019). *Normal physiology (brief overview). Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* doi:10.1016/j.beem.2019.03.001
- (7) Ohlsson, C., Bengtsson, B.-Å., Isaksson, O. G. P., Andreassen, T. T., & Słotweg, M. C. (1998). *Growth Hormone and Bone1. Endocrine Reviews, 19(1), 55–79.* doi:10.1210/edrv.19.1.0324
- (8) Blum, W. F., Alherbish, A., Alsagheir, A., El Awwa, A., Kaplan, W., Koledova, E., & Savage, M. O. (2018). *The growth hormone–insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. Endocrine Connections, 7(6), R212–R222.* doi:10.1530/ec-18-0099
- (9) Cannata, D., Vijayakumar, A., Fierz, Y., & LeRoith, D. (2010). *The GH/IGF-1 Axis in Growth and Development: New Insights Derived from Animal Models. Advances in Pediatrics, 57(1), 331–351.* doi:10.1016/j.yapd.2010.09.003
- (10) Isidro, M., & Cordido, F. (2006). *Growth Hormone Secretagogues. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 9(3), 175–180.* doi:10.2174/138620706776055458
- (11) Pradhan, G., Samson, S. L., & Sun, Y. (2013). *Ghrelin. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 16(6), 619–624.* doi:10.1097/mco.0b013e328365b9be
- (12) Tritos, N. A., & Klibanski, A. (2016). *Effects of Growth Hormone on Bone. Growth Hormone in Health and Disease, 193–211.* doi:10.1016/bs.pmbts.2015.10.008
- (13) Tahimic, C. G. T., Wang, Y., & Bikle, D. D. (2013). *Anabolic effects of IGF-1 signaling on the skeleton. Frontiers in Endocrinology, 4.* doi:10.3389/fendo.2013.00006
- (14) Gómez Tarazona CA. Mendoza Rojas VC. Short stature, primary care approach and diagnosis. *MÉD.UIS. 2016;29(3):73-8.*

- (15) Wit JM, Ranke M, Kelnar CJH: ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res* 2007; 68(suppl 2):1–120.
- (16) Collett-Solberg, P. F., Ambler, G., Backeljauw, P. F., Bidlingmaier, M., Biller, B. M. K., Boguszewski, M. C. S., ... Woelfle, J. (2019). *Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. Hormone Research in Paediatrics*, 1–14. doi:10.1159/000502231
- (17) Almutairi, R.A. (2018). *Short stature in children. International Journal of Medicine in Developing Countries*. 2018;2(1):9–15. doi.org/10.24911/IJMDC.2.1.3
- (18) Soliman AT, Sanctis VD. *An approach to constitutional delay of growth and puberty. Indian J Endocr Metab* 2012;16:698-705
- (19) Allen, DB., Cuttler, L. (2013). Clinical practice. Short stature in childhood—challenges and choices. *N Engl J Med*. 368(13):1220-1228
- (20) Wit, J. M., Kiess, W., & Mullis, P. (2011). *Genetic evaluation of short stature. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(1), 1–17. doi:10.1016/j.beem.2010.06.007
- (21) Rana Khalid Iqbal, Nasrullah, Khizra Shoukat, Mehwish Sultana, Faiza Arif. *A Review: On Human Short Stature. J of Pharmacol & Clin Res*. 2019; 7(3): 555714. doi:10.19080/JPCR.2019.07.555714
- (22) Murray, P. G., Clayton, P. E., & Chernausek, S. D. (2018). *A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(7), 564–574. doi:10.1016/s2213-8587(18)30034-2
- (23) Ouni, M., Castell, A.-L., Rothenbuhler, A., Linglart, A., & Bougnères, P. (2015). *Higher methylation of the IGF1P2 promoter is associated with idiopathic short stature. Clinical Endocrinology*, 84(2), 216–221. doi:10.1111/cen.12867
- (24) Richmond, E., Rogol, A., Geffner, M. *Causes of short stature. UpToDate*
- (25) Legare, JM. *Achondroplasia*. 1998 Oct 12 [Updated 2020 Aug 6]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- (26) Bober MB, Bellus GA, Nikkel SM, et al. *Hypochondroplasia*. 1999 Jul 15 [Updated 2020 May 7]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- (27) Schiller, S., Spranger, S., Schechinger, B., Fukami, M., Merker, S., Drop, S. L., ... Rappold, G. A. (2000). *Phenotypic variation and genetic heterogeneity in Léri-Weill syndrome. European Journal of Human Genetics*, 8(1), 54–62. doi:10.1038/sj.ejhg.5200402

- (28) De Marqui, A. B. T. (2015). *Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. Revista Paulista de Pediatria (English Edition), 33(3), 363–370.*
doi:10.1016/j.rppede.2015.06.001
- (29) Saenger, P., Wikland, K. A., Conway, G. S., Davenport, M., Gravholt, C. H., Hintz, R., ... Silberbach, M. (2001). *Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86(7), 3061–3069.*
doi:10.1210/jcem.86.7.7683
- (30) Wakeling, E. L., Brioude, F., Lokulo-Sodipe, O., O'Connell, S. M., Salem, J., Blik, J., ... Netchine, I. (2016). *Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement. Nature Reviews Endocrinology, 13(2), 105–124.*
doi:10.1038/nrendo.2016.138
- (31) Kirk, J. M. W. (2001). *Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. Archives of Disease in Childhood, 84(5), 440–443.* doi:10.1136/ad.84.5.440
- (32) Butler, M. G., Miller, J. L., & Forster, J. L. (2019). *Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. Current Pediatric Reviews, 15.*
doi:10.2174/1573396315666190716120925
- (33) Gasparetto, M. (2014). *Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. World Journal of Gastroenterology, 20(37), 13219.* doi:10.3748/wjg.v20.i37.13219
- (34) Ingulli, E. G., & Mak, R. H. (2014). *Growth in children with chronic kidney disease. Current Opinion in Pediatrics, 26(2), 187–192.* doi:10.1097/mop.0000000000000070
- (35) Seikaly, M. G., Salhab, N., Gipson, D., Yiu, V., & Stablein, D. (2006). *Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. Pediatric Nephrology, 21(6), 793–799.* doi:10.1007/s00467-006-0040-7
- (36) Medoff-Cooper, B., & Ravishankar, C. (2013). *Nutrition and growth in congenital heart disease. Current Opinion in Cardiology, 28(2), 122–129.* doi:10.1097/hco.0b013e32835dd005
- (37) Scaparrotta, A., Pillo, S. D., Attanasi, M., Consilvio, N. P., Cingolani, A., Rapino, D., ... Chiarelli, F. (2012). *Growth failure in children with cystic fibrosis. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 25(5-6).* doi:10.1515/jpem-2012-0012
- (38) Doull, I. J., Freezer, N. J., & Holgate, S. T. (1995). *Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 151(6), 1715–1719.* doi:10.1164/ajrccm.151.6.7767512
- (39) d'Angelo et al. *Growth and puberty in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatric Rheumatology (2021) 19:28.* doi.org/10.1186/s12969-021-00521-5

- (40) Santi, E., Tascini, G., Toni, G., Berioli, M. G., & Esposito, S. (2019). *Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(19), 3677. doi:10.3390/ijerph16193677
- (41) Nandagopal, R., Laverdière, C., Mulrooney, D., Hudson, M. M., & Meacham, L. (2007). *Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. Hormone Research in Paediatrics*, 69(2), 65–74. doi:10.1159/000111809
- (42) Storr, H. L., & Savage, M. O. (2015). *MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Paediatric Cushing's disease. European Journal of Endocrinology*, 173(1), R35–R45. doi:10.1530/eje-15-0013
- (43) Wassner, A. J. (2017). *Pediatric Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. Pediatric Drugs*, 19(4), 291–301. doi:10.1007/s40272-017-0238-0
- (44) Di Iorgi, N., Morana, G., Allegri, A. E. M., Napoli, F., Gastaldi, R., Calcagno, A., ... Maghnie, M. (2016). *Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30(6), 705–736. doi:10.1016/j.beem.2016.11.008
- (45) Rogol, A. D. (2020). *Emotional Deprivation in Children: Growth Faltering and Reversible Hypopituitarism. Frontiers in Endocrinology*, 11. doi:10.3389/fendo.2020.596144
- (46) Abyad, A. (2017). *Evaluation of the child with short stature. Middle East Journal of Family Volume 15 Issue 2, February 2017*
- (47) Phillips, S.R., Shulman, R. (2018). *Measurement of growth in children. UpToDate. Waltham, MA.*
- (48) Scherdel, P., Dunkel, L., van Dommelen, P., Goulet, O., Salaün, J.-F., Brauner, R., ... Chalumeau, M. (2016). *Growth monitoring as an early detection tool: a systematic review. The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(5), 447–456. doi:10.1016/s2213-8587(15)00392-7
- (49) Albalawi, N. et al. *Short Stature in Children. The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 70 (2018): 228-233.
- (50) Rogol, A. D., & Hayden, G. F. (2014). *Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents. The Journal of Pediatrics*, 164(5), S1–S14.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2014.02.027
- (51) Attie, K.M, Bengtsson, B.-A, Blethen, S.L, Blum, W.F, Cameron, F.J, Carel, J.C, ... Zadik, Z. (2000). *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 85, pp. 3990–3993). doi:10.1210/jc.85.11.3990

- (52) Oostdijk, W., Grote, F. K., de Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F., & Wit, J. M. (2009). *Diagnostic Approach in Children with Short Stature. Hormone Research, 72(4), 206–217.* doi:10.1159/000236082
- (53) Yadav, S., & Dabas, A. (2014). *Approach to Short Stature. The Indian Journal of Pediatrics, 82(5), 462–470.* doi:10.1007/s12098-014-1609-y
- (54) Stanley, T. (2012). *Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity, 19(1), 47–52.* doi:10.1097/med.0b013e32834ec952
- (55) Polidori, N. et al. (2020). *Deciphering short stature in children. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 2020;25:69-79.* doi.org/10.6065/apem.2040064.032
- (56) Jan M. Wit, Asma Deeb, Bassam Bin-Abbas, Angham Al Mutair, Ekaterina Koledova, Martin O. Savage. *Achieving Optimal Short- and Long-term Responses to Paediatric Growth Hormone Therapy-J Clin Res Pediatr Endocrinol 2019;11(4):329-340* doi:10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0088
- (57) Collett-Solberg, P. F., Jorge, A. A. L., Boguszewski, M. C. S., Miller, B. S., Choong, C. S. Y., Cohen, P., ... Saenger, P. (2019). *Growth hormone therapy in children; research and practice – A review. Growth Hormone & IGF Research, 44, 20–32.* doi:10.1016/j.ghir.2018.12.004