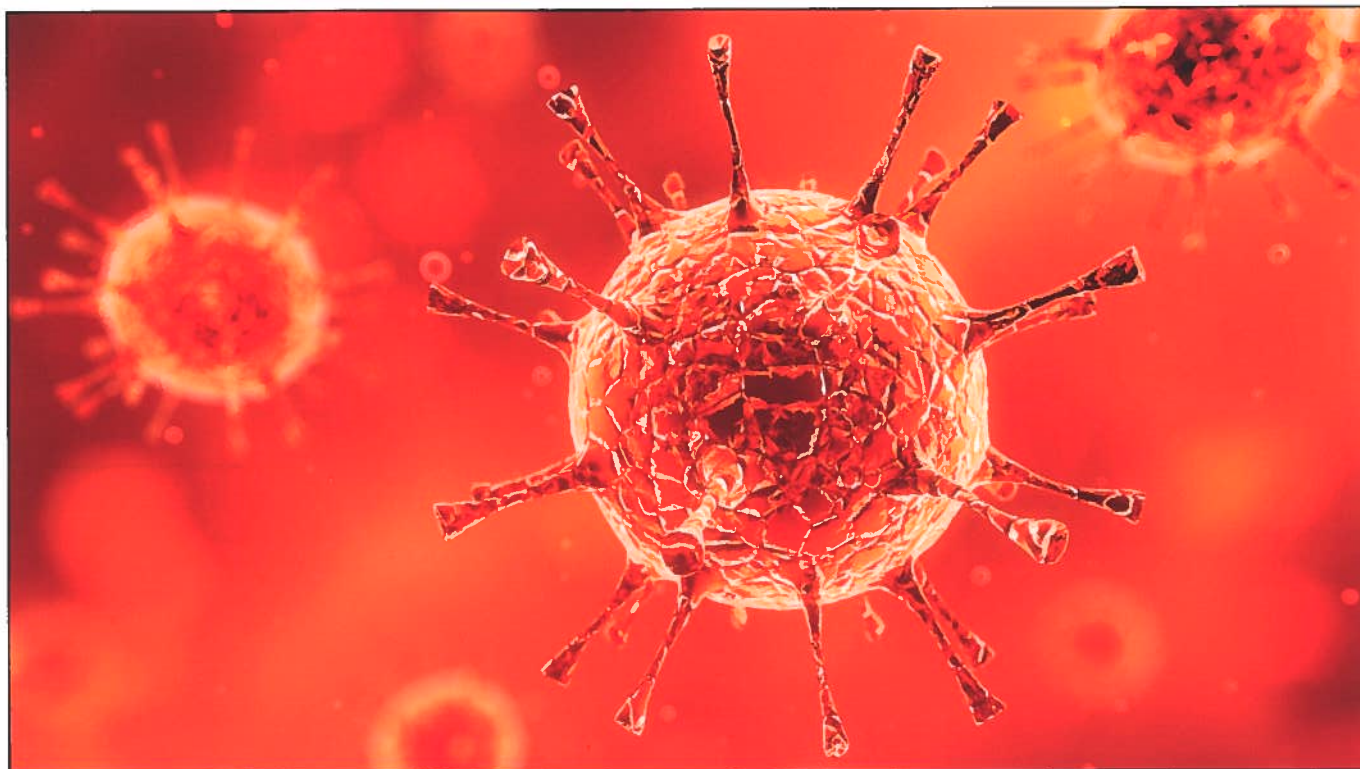




DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA NÍZKEHO VZRASTU U DETÍ

| MUDr. Mária Ševcová, Detská endokrinol.amb. a detské odd., FNsP PREŠOV

Rast je základnou charakteristikou detského veku a je indikátorom zdravia dieťaťa. Je potrebné odlíšiť deti malé a zdravé od detí, u ktorých sa za poruchou rastu skrýva patologický stav. Nízky vzrast, teda rastová odchýlka v zmysle mínus, sa definuje ako výška pod 3.percentil (resp.výška rovná alebo pod 2 smerodajné odchýlky) alebo rastová rýchlosť pod 25.percentil (v rastovom grafe sa prejaví poklesom výšky o viac ako 1 percentilové pásmo). Porucha rastu je nešpecifickým príznakom mnohých patologických stavov. Patria k nim chronické zápalové ochorenia alebo ochorenia s malnutríciou, endokrinopatie (len v 1 – 2 %), deti malé a/alebo krátke na svoj gestačný vek (SGA), deti s poruchou rastu dlhých kostí pri kostných dyspláziách, deti u ktorých býva nízky vzrast súčasťou komplexného klinického obrazu pri rôznych syndrómoch (Turnerov sy., Noonanovej sy, Prader-Willi sy. a iné), Tiež v období psychickej deprivácie dieťaťa dochádza k spomaleniu rastového tempa. Do kategórie detí malých a zdravých radíme deti s familárne nízkym vzrastom a deti s konštitučným oneskorením rastu a puberty.

Príčinu rastovej retardácie je dôležité odhaliť čo najskôr, ešte pred začiatkom puberty, keďže na konci puberty dochádza k uzáveru rastových štrbín a rast sa končí. Zvlášť si treba všímať rast tzv. SGA detí, k ich nízkej dospeljej výške navyše negatívne prispieva aj skorá a rýchlo progresujúca puberta. Pri neskorom odhalení príčiny poruchy rastu deti profitujú z liečby menej alebo už nie je možná.

Rast je základnou charakteristikou detského veku. Je to komplexný dej podmienený súhrou niekoľkých procesov –

od sociálneho prostredia až po jadro bunky [1]. Medzi ne patria hlavne faktory vonkajšieho prostredia (výživa, psychosociálny stav, socioekonomický kontext), integrita organizmu (optimálny zdravotný stav, neprítomnosť chronického orgánového alebo systémového ochorenia), hormonálny systém – hormóny a ich receptory (in utero IGF-II, IGF-I, inzulín, postnatálne os rastový hormón-IGF-I, os hypotalamus-hypofýza-gonády, hormóny štítnej žľazy a nadobličky), rastová platnička (proliferácia a diferenciácia chondrocytov, tvorba matrix rastovej

platničky), vnútrobunková signalizácia (prenos signálu medzi bunkovou membránou a bunkovým jadrom) a procesy v bunkovom jadre (integrita DNA, schopnosť replikácie a transkripcie DNA, mechanizmus opravy DNA) [1].

Nízky vzrast, teda rastová odchýlka v zmysle mínus sa definuje ako výška pod 3.percentil pre daný vek a pohlavie, resp. výška ≤ -2 smerodajné odchýlky alebo rastová rýchlosť pod 25.percentil vypočítaná z 2 presných meraní v odstupe aspoň 6 mesiacov.

Za poruchu rastu teda považujeme:

1. výšku pod 3. percentil vzhľadom k populačnej norme
2. výšku pod predikovanú výšku v rodine
3. zníženú rastovú rýchlosť pod 25. percentil (4)

Rast dieťaťa posudzujeme v 3 bodoch:

- A. Posudzujeme výšku vzhľadom k populačným dátam – zakreslíme výšku dieťaťa do percentilového grafu.
- B. Urobíme predikciu výšky – hodnotíme aktuálnu výšku vzhľadom ku genetickému rastovému potenciálu(4). Predikovanú dospelú výšku dieťaťa vypočítame:

$$\text{Dievčatá} = \frac{\text{výška matky} + \text{výška otca} - 13}{2}$$

$$\text{Chlapci} = \frac{\text{výška matky} + \text{výška otca} + 13}{2}$$

Interval $\pm 8,5$ cm určuje 95% pravdepodobnosti genetickej rastovej predispozície (4). Odporúčame odmerať výšku rodičov v ambulancii, pretože hlavne nižší rodičia majú tendenciu svoju výšku nadhodnocovať. Dieťa zaujme v percentilovom grafe výšku podľa genetickej výšky rodičov vo veku 2 roky. Na pravý okraj rastového grafu zakreslíme 2 body – O (otec) a M (matka) (2), u chlapca nanášame do grafu výšku otca a výšku matky plus 13 a u dievčata výšku matky a výšku otca mínus 13. Takto porovnáme súčasnú výšku dieťaťa s jeho predikciou podľa výšky rodičov (2).

Tabuľka 1**Súčasná indikácie na liečbu rastovým hormónom v SR**

Deti s deficitom rastového hormónu

SGA deti - deti malé na svoj gestačný vek, ktoré majú v 3. rokoch života výšku < -2 SDS

Turnerov syndróm

Prader-Willy syndróm

Noonanovej syndróm

Deficit SHOX génu

Deti s chronickou renálnou insuficienciou

Ak výška dieťaťa nie je v súlade s výškou rodičov, je nutné u dieťaťa previesť diferenciálnu diagnostiku poruchy rastu, pretože môže ísť o patologický stav. Ak je nízka výška v súlade s výškou rodičov, najčastejšie ide o familiárne nízky vzrast. Môže však ísť aj o dedičnú poruchu, ktorú má zároveň rodič aj dieťa, napr. o kostnú dyspláziu, kde pri fyzikálnom vyšetrení zistíme aj narušenú proporcionalitu rastu (napr. kratší dolný segment tela). Narušenú proporcionalitu rastu majú okrem kostných dysplázií napr. aj dievčatká s Turnerovým syndrómom. Je tiež dôležité si na dieťati všimnúť dysmorfne známky, ktoré môžu viesť k odhaleniu syndromologicky definovaných ochorení, ktorých súčasťou je aj nízky vzrast (2).

Je nutné si zároveň všimnúť pubertálny vývoj dieťaťa. Ak je v súlade s kalendárnym vekom, dospelá výška bude približne zodpovedať pozícii v percentilovom grafe (2). Ak je puberta urýchlená, dospelá výška dieťaťa môže byť nižšia ako je jeho aktuálna pozícia v rastovom grafe. Ak je pubertálny vývoj oneskorený, dieťa môže mať nepoznané chronické ochorenie alebo môže ísť len o konštitučné oneskorenie rastu a puberty, kde bude nakoniec dospelá výška dieťaťa v súlade so strednou výškou rodičov. Ak nie je pubertálny vývoj v súlade s vekom, je presnejšie vyhodnotiť výšku dieťaťa vzhľadom k jeho kostnému, teda biologickému veku, nie ku kalendárnemu veku. Kostný vek vyhodnotíme podľa RTG zápästia a ruky.

C. Posudzujeme rastovú rýchlosť, t.j. výšku vzhľadom k predchádzajúcemu meraniu (rozmedzí minim. 6-12 mes.). V rastovom grafe sa spomalenie rastovej rýchlosti prejaví poklesom výšky o viac ako 1 percentilové pásmo (tzv. lag down rast). Ak sa pozícia dieťaťa v rastovom grafe zhoršuje, treba spozorovať a pristúpiť

k diferenciálnej diagnostike rýchlo, pretože hrozí riziko z omeškania. Takýto typ rastu môže byť napríklad aj prvým príznakom tumoru mozgu, u detí najčastejšie kraniofaryngeómu.

Keď po zhodnotení rastu zistíme u dieťa poruchu rastu, je nutné viesť jednotlivé vyšetrenia k odhaleniu jej príčiny. Porucha rastu dieťaťa je nešpecifickým príznakom mnohých patologických stavov (5). Najčastejšími príčinami porúch rastu sú chronické ochorenia neendokrinného pôvodu. Porucha rastu môže byť často prvým príznakom závažného ochorenia dieťaťa. Vedú k nej:

● **1. Chronické ochorenia alebo ochorenia s malnutríciou.** Tieto deti sa prejavujú väčšinou spomalením rastovej rýchlosti. K rastovej retardácii vedie väčšina závažných ochorení – celiakia, chronické zápalové ochorenia čreva (IBD-inflammatory bowel disease, zápalové ochorenia tráviaceho traktu), systémové autoimunitné ochorenia (napr. JCA-juvenilná chronická artritída), cystická fibróza, glykogenózy, chronické pľúcne ochorenia, ochorenia obličiek (chronická reálna insuficiencia, tubulopatie), chronická tkanivová hypoxia napr. pri chronickej anémii (talasémii) alebo cyanotickej srdcovej chybe, poruchy kalciového metabolizmu (rachitídy, pseudohypoparathyreóza) (11)

● **2. Endokrinopatie.** Tieto ochorenia sú príčinou nízkeho vzrastu len v 1-2%. Patria k nim:

a) **Deficit rastového hormónu.** Ten môže byť izolovaný alebo spojený s deficitom ďalších hypofyzárnych hormónov. Môže byť vrodený, kde patria poruchy morfogenézy hypofýzy so združenými vývojovými anomáliami (holoprocencefália, septo-optická dysplázia, syndróm prerušenej stopky hypofýzy) a poruchy diferenciácie hypofýzy (mutácia PRO1, POU1F1 a ďalšie) alebo získaný (tumory CNS, deti po traumatickom poškodení mozgu, po ožarovaní CNS). U tohto ochorenia je porucha rastu väčšinou prvým príznakom. Liečba rastu spočíva v substitučnej terapii rastovým hormónom, resp. substitučnej terapii hypofyzárnych hormónov.

b) **Ťažká dekompenzovaná hypotyreóza** Tá býva najčastejšie dôsledkom autoimunitnej tyreoiditídy. Liekom voľby je tyroxín.

c) **Necitlivosť k rastovému hormónu** (zriedkavý Laronov syndróm a príbuzné

Tabuľka 2a, 2b Vybrané normy pre detskú endokrinológiu

Postnatálne rastové zlyhanie u chlapcov s IUGR

-2 SDS pôrodnej hmotnosti a dĺžky podľa gestačného veku*			-2,5 SDS telesnej výšky v detstve**	
Gestačný vek (týždne)	Pôrodná hmotnosť	Dĺžka	Vek (roky)	Telesná výška
42,5	<2930 g	<48,9 cm	2,5	≤83,0 cm
41,5	<2890 g	<48,3 cm	3	≤87,2 cm
40,5	<2800 g	<47,8 cm	3,5	≤90,4 cm
39,5	<2650 g	<47,1 cm	4	≤93,4 cm
38,5	<2470 g	<46,4 cm	4,5	≤96,4 cm
37,5	<2270 g	<45,6 cm	5	≤98,9 cm
36,5	<2050 g	<45,0 cm	5,5	≤101,3 cm
35,5	<1840 g	<44,1 cm	6	≤105,1 cm
34,5	<1630 g	<43,2 cm	7	≤111,2 cm
33,5	<1430 g	<42,2 cm	8	≤116,2 cm
32,5	<1240 g	<41,2 cm	9	≤121,0 cm
31,5	<1070 g	<40,1 cm	10	≤125,4 cm
30,5	<900 g	<39,0 cm	11	≤129,5 cm
29,5	<750 g	<37,8 cm	12	≤133,9 cm

Postnatálne rastové zlyhanie u dievčat s IUGR

-2 SDS pôrodnej hmotnosti a dĺžky podľa gestačného veku*			-2,5 SDS telesnej výšky v detstve**	
Gestačný vek (týždne)	Pôrodná hmotnosť	Dĺžka	Vek (roky)	Telesná výška
42,5	<2820 g	<47,9 cm	2,5	≤82,3 cm
41,5	<2800 g	<47,7 cm	3	≤89,4 cm
40,5	<2720 g	<47,2 cm	3,5	≤89,4 cm
39,5	<2580 g	<46,5 cm	4	≤92,5 cm
38,5	<2400 g	<45,7 cm	4,5	≤95,6 cm
37,5	<2200 g	<45,2 cm	5	≤98,2 cm
36,5	<1990 g	<44,5 cm	5,5	≤100,9 cm
35,5	<1790 g	<43,6 cm	6	≤104,4 cm
34,5	<1600 g	<42,8 cm	7	≤110,4 cm
33,5	<1410 g	<41,8 cm	8	≤115,3 cm
32,5	<1240 g	<40,7 cm	9	≤120,0 cm
31,5	<1070 g	<39,5 cm	10	≤124,6 cm
30,5	<900 g	<38,2 cm	11	≤129,4 cm
29,5	<740 g	<36,6 cm	12	≤135,6 cm

* podľa Lawrence C., et al: Acta Paediatr Suppl 350:55-69, 1989

** podľa Vignerová J., Riedlová J., Bláhová P. et al: 6. Celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001. Česká republika. Súčinné výsledky. Praha PFF UK, SZU, Praha 2006

stavy), kde sa v liečbe používa rekombinantný IGF-1⁽¹⁾

d) **Predčasná puberta** Pri predčasnej puberte dochádza najprv k urýchleniu rastu a na konci puberty k uzáveru rastových štrbín, nízky vzrast je teda jej neskorým následkom. Včasná liečba predčasnej puberty analógmi GnRH (gonadotropín releasing hormon) zmierni dôsledky predčasnej puberty na konečnú výšku v dospelosti.

e) **Predčasná pseudopuberta**, kde je nízky vzrast neskorým následkom neliečeného, resp. nesprávne liečeného ochorenia.

f) **Turnerov syndróm** Vyskytuje sa približne u 1 z 2000 živonarodených dievčat⁽³⁾. Je spôsobený abnormalitou X – chromozómu. 40-60% dievčat má karyotyp 45XO, 15-30% má chromozomálnu mozaiku (45XO/46XX), ďalšie majú štruktúrnu abnormalitu X chromozómu⁽¹⁾. Niekedy

je prítomný Y chromozóm alebo jeho časť, v týchto prípadoch sa musí urobiť včasná profylaktická gonadektómia pre vysoké riziko vzniku gonadoblastómu. Hlavnými príznakmi sú nízky vzrast, dysgenéza gonád, kostné anomálie, vrodené vývojové anomálie obličiek, vrodené vývojové anomálie srdca a veľkých ciev, chyby zraku a sluchu⁽²⁾. Ďalšími odchýlkami sú zvýšený pomer proximálnych a distálnych segmentov končatín, hypoplázia sánky, cubiti valgi, krátky krk, pterygium colli, genua valga, skolióza, madelungová deformita. Dysgenéza gonád sa prejaví oneskorenou pubertou s laboratórnym nálezom hypergonadotropného hypogonadizmu, ktorý zachytíme v prvých rokoch života a následne až v období očakávanej puberty. Turnerov syndróm je indikáciou na liečbu rastovým hormónom (tab.1), ktorá sa neskôr kombinuje so substitučnou liečbou puberty. U Turnerovho syndrómu je zvýšený výskyt autoimunitných ochorení, hlavne celiakie

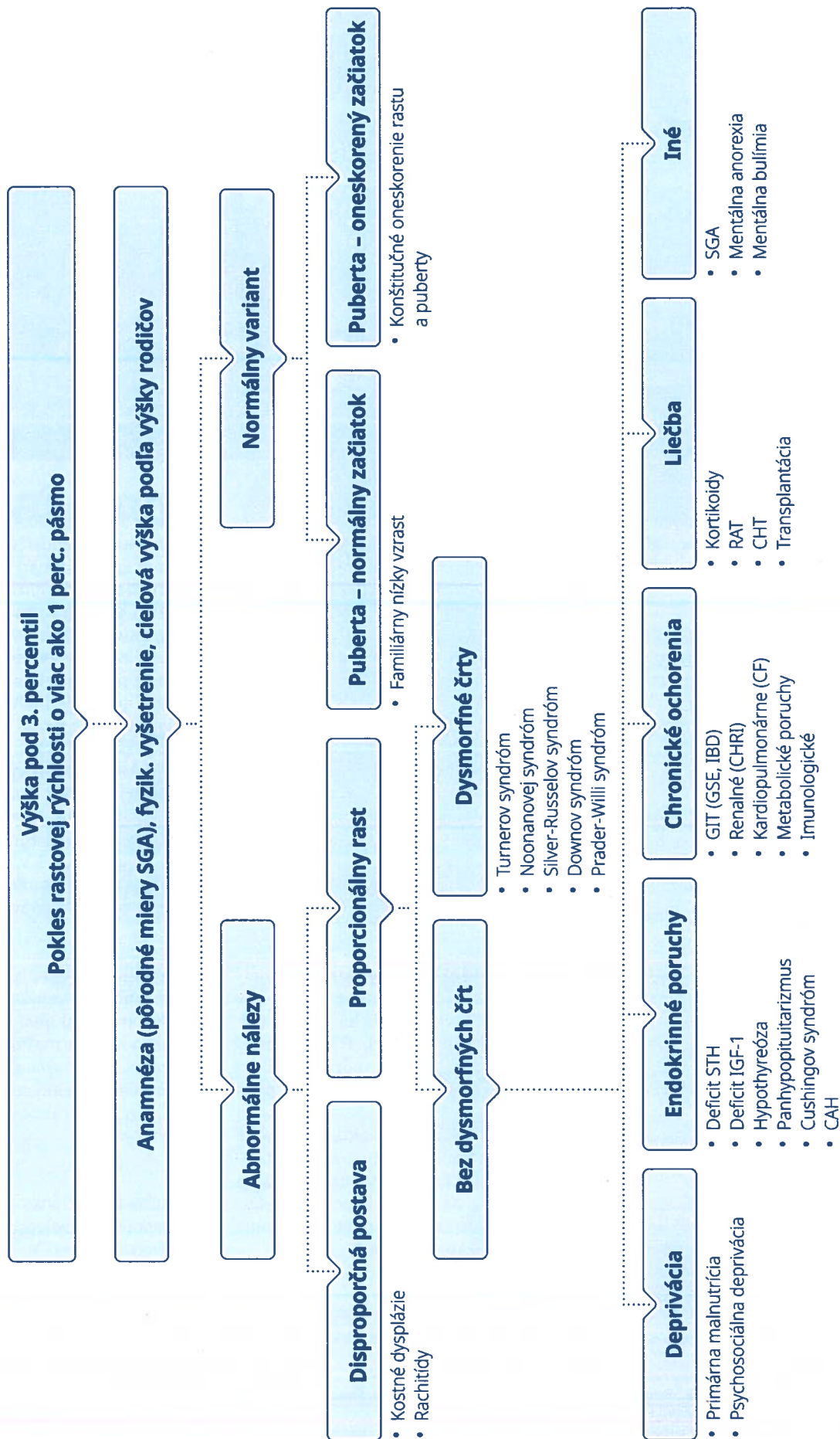
a autoimunitnej tyreoiditídy s hypotyreózou⁽²⁾. Preto odhalenie niektorej z týchto diagnóz nemusí byť jedinou príčinou nízkeho vzhľadu a pri minimálnom podozrení na Turnerov syndróm (TS) by sa malo doplniť genetické vyšetrovanie. Dievčatá s TS majú normálny intelekt, na liečbe rastovým hormónom dosahujú takmer normálnu dospelú výšku, na substitučnej liečbe pohlavnými hormónmi dochádza u nich k vývoju sekundárnych pohlavných znakov. V dospelosti môžu využiť in vitro fertilizáciu. Môžu žiť plnohodnotný život. Rizikovým faktorom pre nich je postihnutie aorty a aortálneho oblúku (koartácia aorty, bikuspidálna aortálna chlopňa), preto by mali byť v rukách skúseného kardiológa.

● **3. Psychosociálny nanizmus** – v období psychickej deprivácie dieťaťa dochádza k spomaleniu rastového tempa v dôsledku centrálného útlmu sekrécie rastového hormónu⁽¹⁾.

● **4. SGA deti** (SGA-small for gestational age) – sú deti s pôrodnou hmotnosťou a/alebo dĺžkou pod 2 smerodajné odchýlky vzhľadom ku gestačnému týždňu. Väčšina týchto detí má postnatálny „catch up“ rast, t.j. postnatálny rastový špurt a do 2 rokov prekoná rastovú retardáciu. Asi u 10% týchto detí nedôjde ku „catch up“ rastu a zostávajú malé celé detstvo aj v dospelosti. Tieto deti majú relatívnu rezistenciu na viaceré hormóny (rastový hormón, IGF-1, inzulín) a okrem poruchy rastu im hrozí riziko metabolického syndrómu. Zároveň majú včasnú pubertu, ktorá veľmi rýchlo progreduje, čo vedie k skorému uzavretiu rastových štrbín a nízkej výške. Rastová retardácia pri SGA je indikáciou na liečbu rastovým hormónom (tab.1). Je veľmi dôležité, aby boli SGA deti, ktoré do 3.roku života nedoženú výškovo svojich rovesníkov, odoslané na detskú endokrinologickú ambulanciu čo najskôr, ešte pred začiatkom puberty.

● **5. Poruchy rastu dlhých kostí** – kostné dysplázie – sú geneticky podmienené ochorenia skletu, ktoré v súčasnej dobe zahŕňujú viac ako 400 nozologických jednotiek, ktoré sú dôsledkom molekulárnych porúch v stovkách rôznych génov⁽¹⁾. Ich ľahké hraničné formy sa môžu zameniť s familárne nízkym vzrastom. Typický je pre ne disproporciálny rast. Z nich Leri-Weilov syndróm s deficitom SHOX génu je indikáciou na liečbu rastovým hormónom (tab.1). V auguste 2021 schválila EMA liečbu achondroplázie vo veku od 2

NÍZKY VZRAST



Upravené podľa Blackbook: Approaches to Medical Presentations, produced by The Cumming School of Medicine, University of Calgary, 14.edition, 2021, s.156



rokov až do uzavretia rastových štrbín analógom C nátriuretického peptidu. Táto liečba však zatiaľ nie je v SR uhrádzaná zdravotnými poisťovňami.

● **6. Niekedy je malý vzrast súčasťou komplexného klinického obrazu** – napr. Turnerov syndróm, neurofibromatóza I, Prader-Willi syndróm, rasopatie^[1]. Z rasopatií je nízka výška pri Noonanovom syndróme indikáciou na liečbu rastovým hormónom.[tab 1]

● **7. Konštitučné oneskorenie rastu a puberty** – je benígny variant normy, kedy dochádza k nástupu puberty neskôr, väčšinou v horných vekových normách pre daný vek a teda k pubertálnemu rastovému špurtu dochádza neskôr. U týchto detí je typické oneskorenie kostného veku. Dospelá výška je však nakoniec v súlade s výškou rodičov. Takýto model rastu je častejší u chlapcov ako u dievčat a v anamnéze zisťujeme podobný typ rastu v detstve u ich otcov.

Základné klinické a laboratórne vyšetrenia u dieťaťa s poruchou rastu by mali byť vykonané u obvodného pediatra a podľa klinických, resp. laboratórnych podozrení by malo byť dieťa nasmerované na príslušnú špecializovanú odbornú ambulanciu, k detskému endokrinológovi,

gastroenterológovi, nefrológovi, hematológovi, genetikovi, reumatológovi..., kde sa pokračuje v diferenciálnej diagnostike. K vyšetreniam na odhalenie chronických ochorení patria FW, CRP (zápalové ochorenia-Crohnova ch., systémové autoimunity, iné zápaly), KO (chron. anémia, malabsorpcie), urea, kreatinín (chronická renálna insuf.), AST, ALT (chronické pečňové ochorenia), minerály (porucha Ca-P metabolizmu, Cushingov sy, Barterov sy., Gitelmanov sy.), osmolalita séra a moču (DI renálny, centrálny), Astrup (renálna tubulárna acidóza), TSH na zistenie funkcie štítnej žľazy. Nasledujú laboratórne vyšetrenia odoberané už na špecializovaných ambulanciách – protilátky EMA, tTG (celiakia), na odhalenie endokrinných porúch – fT4, TSH (hypotyreóza), IGF-1 (nedostatok RH, malnutricia), kortizol (znížený - susp. hypopituitarizmus, zvýšený - susp. Cushingov sy.) FSH/LH (na odhalenie funkcie gonád), karyotyp (Turnerov sy.), PTH (zvýšený susp. pseudohypoparatyreóza), prolaktín (znížený susp. defekt hypofýzy)^[1]. V prípade podozrenia na endokrinopatiu doplníme vyhodnotenie kostného veku, stimulačné testy na vylúčenie deficitu rastového hormónu, pri dokázanom hypopituitarizme MRI mozgu na oblasť hypotalamo-hypofýzy, vo vybraných prípadoch molekulovo-genetické vyšetrenie.

Záver: Rast je indikátorom zdravia dieťaťa. Musíme odlíšiť deti malé a zdravé (s familiárne nízkym vzrastom a konštitučným oneskorením rastu a puberty) od detí, u ktorých sa za poruchou rastu skrýva patologický stav. Je dôležité odhaliť príčinu rastovej retardácie čo najskôr, ešte pred začiatkom puberty, keďže na konci puberty dochádza k uzáveru rastových štrbín a rast sa končí. Zvlášť si treba všimnúť rast tzv. SGA detí, keďže k ich nízkej dospeljej výške navyše negatívne prispieva aj skorá a rýchlo progresujúca puberta. Ak sú deti posielané na diferenciálnu diagnostiku nízkeho vzrastu neskoro, až v puberte, liečba rastu už nie je možná alebo z nej profitujú menej ako keby začala pred pubertou. Pri prvom vyšetrení na endokrinologickej ambulancii by mali mať deti u obvodného pediatra urobené základné laboratórne vyšetrenia, uvedené pôrodné miery aj gestačný týždeň narodenia a mali by mať so sebou rastový graf, resp. aspoň výšky z preventívnych prehliadok (zapísaný mesiac a rok merania), aby mohol endokrinológ posúdiť rastovú rýchlosť.

Publikácia tohto článku bola podporená spoločnosťou Novo Nordisk Slovakia, s. r. o.

Literatúra

1. Lebl J., Al Tajj E., Koloušková S., Pruhová Š., Šnajderová M., Šumník Z., *Dětská endokrinologie a diabetologie*, Galen, 2016, pages 616, p.67-118, ISBN 978-80-7492-271-8
2. Lebl J., Koloušková S., *Dítě s poruchou rastu* v PLDD, NovoNordisk s.r.o., 2015, hGH-29/14
3. Maghnie M., Labarta I.J., Koledova E., Rohrer R.T. Short Stature Diagnosis and Referral. *Frontiers in Endocrinology*, 11 January 2018, Volume 8, Article 374
4. Maglová O., *Poruchy rústu v ambulanci PLDD*. *Pediatrica pre prax* 6/2008, 330-334
5. Pribilincová Z.: *Klinický obraz familiárne nízkeho vzrastu u pacientky s kostnou dyspláziou pri Léri-Weilovom syndróme*. *Pediatrica pre prax*, 2010, 11(4), 161-162