

Διαγνωστική διερεύνηση του παιδιού με χαμηλό ανάστημα

Σοφία Λέκα-Εμίρη, Ελπίς-Αθηνά Βλαχοπαπαδοπούλου, Στέφανος Μιχαλάκος

Περίληψη

Εισαγωγή: Ως παιδί με χαμηλό ανάστημα ορίζεται εκείνο με ύψος μικρότερο κατά ≤ -2 SDS από τον μέσο όρο των παιδιών του ίδιου φύλου, χρονολογικής ηλικίας και ιδανικά ίδιας εθνικότητας. Το χαμηλό ανάστημα μπορεί να είναι είτε μια φυσιολογική παραλλαγή της αύξησης είτε να έχει κάποιο παθολογικό υπόστρωμα.

Μέθοδοι: Έγινε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας και επικέντρωση σε κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα που αναδεικνύουν το παιδί με παθολογικά χαμηλό ανάστημα.

Αποτελέσματα - Συμπεράσματα: Τα δύο πιο συχνά αίτια χαμηλού αναστήματος είναι το οικογενές χαμηλό ανάστημα (ΟΧΑ) (γενετικής αιτιολογίας) και η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση αύξησης και ενήβωσης (ΙΚΑΕ) οι οποίες αποτελούν “φυσιολογικές παραλλαγές” της αύξησης. Όλα τα χρόνια νοσήματα (σύνδρομο δυσαπορρόφησης του πεπτικού, νεφρικά και αιματολογικά νοσήματα όπως και ο υποσιτισμός) καθώς και η χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή οδηγούν σε καθυστέρηση αύξησης και/ή καθυστέρηση εφηβείας. Οι σκελετικές δυσπλασίες και τα διάφορα γενετικά σύνδρομα (π.χ: σύνδρομο Turner, Noonan, Russell-Silver) συνοδεύονται από χαμηλό ανάστημα και απουσία ή καθυστέρηση ήβης, με ή χωρίς την παρουσία τυπικών δυσμορφικών χαρακτηριστικών. Τέλος, τα ενδοκρινικά αίτια αποτελούν μόλις το 1-5% των αιτίων χαμηλού αναστήματος. Η ενδελεχής διαφορική κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση θα μας οδηγήσει στην ασφαλή διάγνωση και αντίστοιχη θεραπευτική παρέμβαση.

Λέξεις κλειδιά: χαμηλό ανάστημα, μεσογονεϊκό ύψος στόχος, ρυθμός αύξησης, οστική ηλικία, χρόνιο νόσημα, σκελετικές δυσπλασίες, γενετικά σύνδρομα

Αλληλογραφία

Ελπίς-Αθηνά
Βλαχοπαπαδοπούλου
Θηβών και Λεβαδείας,
11527 Αθήνα
Τ. 2132009851
F. 2132009531
Κ. 6932247228
e-mail: elpis.vl@gmail.com

Σοφία Λέκα-Εμίρη
Ελπίς-Αθηνά
Βλαχοπαπαδοπούλου
Στέφανος Μιχαλάκος
Τμήμα Ενδοκρινολογικό -
Αύξησης και Ανάπτυξης,
Νοσοκομείο Παίδων
“Π. & Α. Κυριακού”,
Αθήνα

Correspondence

Elpis-Athina Vlachopapadopoulou
Thivon & Livadias, 11527
Athens, Greece
T. +302132009851
F. +302132009531
K. +306932247228
e-mail: elpis.vl@gmail.com

The child with short stature

Sofia Leka-Emiris, Elpis-Athina Vlachopapadopoulou, Stefanos Michalacos

Abstract

Background: Short stature is a term applied to a child whose height is 2 standard deviations (SD) or more below the mean for children of the same sex and chronologic age (and ideally of the same racial-ethnic group). Short stature may be either a variant of normal growth or caused by a disease process.

Methods: Review of the literature during the recent years, focusing on clinical, laboratory and imaging data that aid in distinguishing normal from pathological short stature.

Results - Conclusions: The two most common causes of short stature are familial (genetic) short stature and delay of growth and puberty (CDGP) because of the idiosyncrasy, which are normal variants of growth. These growth patterns can often be distinguished from one another, but some children have features of both. Almost any serious systemic disease can cause growth failure. Systemic disorders or processes that may present with growth failure and/or delayed puberty include undernutrition, glucocorticoid therapy, gastrointestinal disease (especially Crohn disease and celiac disease), and renal disease. A variety of genetic syndromes and congenital malformations are associated with short stature. Turner syndrome is particularly important, as shortness and/or absence of pubertal development may be the presenting feature, with or without other characteristic clinical features. Most of these syndromes can be recognized by characteristic clinical features. These include Noonan, Russell-Silver, and Down syndromes. Endocrine diseases represent 1-5% of known etiologies of short stature. The detailed and targeted clinical and laboratory approach will lead to the correct diagnosis and the proper management.

Key words: short stature, target height, growth velocity, bone age, skeletal dysplasias, chronic disease, genetic syndromes

Εισαγωγή

Ως χαμηλό ορίζεται το ανάστημα που είναι μικρότερο κατά 2 τουλάχιστον σταθερές αποκλίσεις (SD) από τον μέσο όρο για το φύλο και την ηλικία. Τα πιο συχνά αίτια χαμηλού αναστήματος, μετά τα δύο-τρία πρώτα χρόνια ζωής, είναι το οικογενές χαμηλό ανάστημα (συνήθως γενετικής αιτιολογίας) και η ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση αύξησης και ενήβωσης (που έχει και αυτή οικογενή χαρακτήρα). Και οι δύο αυτές καταστάσεις αναφέρονται και ως φυσιολογικές παραλλαγές του χαμηλού αναστήματος και παραμένουν εν πολλοίς αγνώστου αιτιολογίας. Στόχος της διαγνωστικής διερεύνησης παιδιού με χαμηλό ανάστημα είναι να αποκλειστούν τα παθολογικά αίτια, όπως χρόνια νοσήματα, γενετικά ή ορμονικά. Επιπλέον, σημασία έχει η πρόγνωση της εξέλιξης της αύξησης και του τελικού αναστήματος καθώς και οι θεραπευτικές επιλογές. Η αρχική προσέγγιση του παιδιού με χαμηλό ανάστημα αφορά στον γενικό παιδίατρο και θα πρέπει να περιλαμβάνει την λεπτομερή σύνταξη των καμπυλών αύξησης, τον υπολογισμό του ρυθμού αύξησης, καθώς και τον βασικό εργαστηριακό έλεγχο αποκλεισμού χρόνιων νοσημάτων, βάσει του ιστορικού και της κλινικής εξέτασης. Επισημαίνεται η μεγάλη σημασία της ακρίβειας των μετρήσεων ύψους και βάρους από τον παιδίατρο, οι οποίες πρέπει να γίνονται με αναστημόμετρο, ετησίως και να καταγράφονται στις καμπύλες ανάπτυξης. Όταν διαπιστώνεται μείωση του ρυθμού αύξησης θα πρέπει ο έλεγχος να συμπληρωθεί με την ακτινογραφία αριστερής άκρας χειρός για τον προσδιορισμό της οστικής ηλικίας, ενώ εάν συνυπάρχουν σκελετικές ανωμαλίες να γίνονται και άλλες απεικονιστικές εξετάσεις κατά περίπτωση και το παιδί να παραπέμπεται στον ειδικό παιδίατρο-ενδοκρινολόγο, ορθοπαιδικό ή/και γενετιστή.

Τα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια παραπέμπονται για έλεγχο χαμηλού αναστήματος πιο συχνά (1.9:1), σε μικρότερες ηλικίες και για λιγότερο σημαντικές αποκλίσεις ύψους από τον

*Sofia Leka-Emiris
Elpis-Athina Vlachopapadopoulou
Stefanos Michalacos
Dept. of Endocrinology
- Growth and Development,
The Hospital for sick Children (P&A. Kyriakou) Athens-Greece*

μέσο όρο (Z-score, -2.4 έναντι 1.9), ενώ στα κορίτσια διαπιστώνονται πιο συχνά οργανικά αίτια (40% συγκριτικά με 15%). Οι διαφορές αυτές μπορεί να υποδηλώνουν την αυξημένη κοινωνική πίεση που ασκείται στα αγόρια όσον αφορά στο ανάστημα και παράλληλα να εξηγούν το γεγονός ότι τα αγόρια λαμβάνουν πιο συχνά θεραπεία με αυξητική ορμόνη από ότι τα κορίτσια (1-4). Τέλος, υπογραμμίζουν την αναγκαιότητα σωστής παρακολούθησης των σωματομετρικών στοιχείων όλων των παιδιών και την έγκαιρη παραπομπή στον ειδικό.

Σε αυτή την ανασκόπηση θα γίνει αρχικά μια σύντομη αναφορά στη φυσιολογική αύξηση και τα αίτια χαμηλού αναστήματος και ακολούθως θα αναφερθούμε αναλυτικά στην διαγνωστική διερεύνηση του παιδιού με χαμηλό ανάστημα.

Βιολογία της αύξησης

Οι φυσιολογικές και οι παθολογικές παραλλαγές της αύξησης καθορίζονται από παράγοντες που επιδρούν στα χονδροκύτταρα στο επίπεδο της αυξητικής πλάκας όπως:

- **Ενδοκρινικοί παράγοντες:** η αυξητική ορμόνη (GH), οι σωματομεδίνες (IGF-I και IGF-II), η θυροξίνη και τα ανδρογόνα ευοδώνουν τη χονδρογένεση, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή την αναστέλλουν. Τα οιστρογόνα προάγουν την αύξηση ενισχύοντας την έκκριση της αυξητικής ορμόνης και του IGF-I, ενώ παράλληλα επιταχύνουν τη γήρανση των χονδροκυττάρων που οδηγεί στη σύγκλειση των επιφύσεων και την ολοκλήρωση της αύξησης (5).
- **Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες:** Ορισμένες κυτταροκίνες που αυξάνονται στα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα επιδρούν αρνητικά στη λειτουργία των χονδροκυττάρων. Επιβραδύνουν την αύξηση του παιδιού αλλά και τη γήρανση των χονδροκυττάρων. Τα παιδιά αυτά αναπληρώνουν σε αύξηση (catch-up growth) μετά την αντιμετώπιση του αιτιολογικού παράγοντα (6,7).
- **Παρακρινικοί παράγοντες:** Περιλαμβάνουν τους ινοβλάστες, την παραθορμόνη αλλά και άλλες μορφογενετικές πρωτεΐνες του οστίτη ιστού.
- **Εξωκυττάριοι παράγοντες των επιφύσεων:** Όπως το κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες κά.
- **Ενδοκυττάρια μονοπάτια:** Περιλαμβάνουν τους μεταγραφικούς παράγοντες των χονδροκυττάρων, όπως το γονίδιο SHOX και SOX, καθώς και το σύστημα MAPK (MAPK signaling pathway).

Οι παραπάνω παράγοντες συνδυαστικά, εξηγούν τις παραλλαγές της φυσιολογικής αλλά και της παθολογικής αύξησης (εξαιτίας υποσιτισμού, δυσαπορρόφησης, χρόνιας φλεγμονώδους νόσου ή υπερκορτιζολαιμίας αλλά και σκελετικής δυσπλασίας) καθώς και την εκρηκτική περίοδο αύξησης κατά την εφηβεία. Επίσης εξηγούν το ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα που μπορεί να αποδοθεί σε πολυμορφισμούς αυτών των γονιδίων, ενώ αξίζει να αναφερθεί, ότι οι απενεργοποιητικές μεταλλάξεις ενός γονιδίου μπορεί να ενοχοποιούνται για το χαμηλό ανάστημα, ενώ οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του ίδιου γονιδίου να ευθύνονται για το υψηλό ανάστημα (8-10).

Φυσιολογία της αύξησης

Ο φυσιολογικός ρυθμός αύξησης είναι δείκτης καλής υγείας. Η αύξηση είναι συνεχής αλλά όχι γραμμική και έχει τέσσερις φάσεις, σε αγόρια και κορίτσια που διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία (11):

- **Ενδομήτρια αύξηση** - Το μήκος γέννησης καθορίζεται περισσότερο από το ενδομήτριο περιβάλλον (διατροφή, πλακούντας) παρά από γενετικούς παράγοντες, καθώς πολλά από τα γονίδια που εμπλέκονται στην αύξηση δεν εκφράζονται κατά τη γέννηση. Κατά συνέπεια ο παράγοντας συσχέτισης (correlation factor) μήκους γέννησης και τελικού αναστήματος είναι μόνον 0.25 (12).
- **Βρεφική ηλικία** - Στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής έχουμε ταχεία αύξηση (30-35εκ για τα 2 χρόνια). Το μήκος (και το βάρος) των πρόωρων νεογνών πρέπει να διορθώνεται για την ηλικία κύησης τουλάχιστον για τον πρώτο χρόνο της ζωής.

Στα υγιή πρόωρα νεογνά παρατηρείται επιτάχυνση του ρυθμού αύξησης ιδίως μετά τον 6ο μήνα.

Συντομογραφίες:

ΙΚΑΕ: Ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση αύξησης και ενήβωσης
 ΟΧΑ: Οικογενές χαμηλό ανάστημα
 ΕΡΑ: Ετήσιος Ρυθμός Αύξησης
 SD: Σταθερή απόκλιση
 ΧΑ: Χαμηλό ανάστημα
 ΟΗ: Οστική ηλικία
 GH: Αύξηση ορμόνης IGF: Σωματομεδίνη
 SHOX: Short stature
 HOmeoboX gene
 ΙΧΑ: Ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα

Σε αυτό το χρονικό διάστημα, η καμπύλη αύξησης συχνά τέμνει τις εκατοστιαίες θέσεις καθώς το νήπιο απομακρύνεται από το ενδομήτριο περιβάλλον και βαδίζει περισσότερο προς το γενετικά καθορισμένο δυναμικό αύξησης. Χαρακτηριστικά, τα λιποβαρή νεογνά τέμνουν προς τα επάνω τις καμπύλες αύξησης σε αντίθεση με τα μεγαλόσωμα που τις τέμνουν προς τα κάτω. Μετά από αυτήν την περίοδο προσαρμογής ο παράγοντας συσχέτισης του μήκους στα δύο πρώτα έτη με το τελικό ανάστημα είναι 0.80 (11).

- Παιδική ηλικία - Στην φάση αυτή η αύξηση έχει σχετικά σταθερό ρυθμό και παρουσιάζει μια μικρή επιβράδυνση λίγο πριν την εφηβεία. Τα περισσότερα παιδιά μεγαλώνουν με τους ακόλουθους ρυθμούς (10η - 90η εκατοστιαία θέση):
- 2 έως 4 ετών: 5.5 - 9εκ/χρόνο
- 4 έως 6 ετών: 5 - 8.5εκ/χρόνο
- 6 ετών έως την εφηβεία: 4 - 6εκ/χρόνο τα αγόρια, 4.5 - 6.5εκ/χρόνο τα κορίτσια
- Εφηβεία - Στην περίοδο αυτή έχουμε μια "εκρηκτική" αύξηση κατά 8-14εκ/χρόνο χάρη στην επίδραση των στεροειδών του φύλου στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης (12). Η εφηβική επιτάχυνση αύξησης στα κορίτσια αρχίζει μεταξύ 8 και 10 ετών ενώ στα αγόρια μεταξύ 10 και 12 ετών (13).

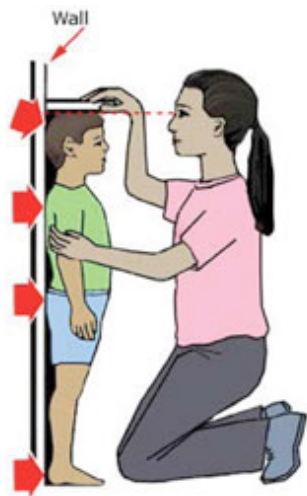
Αρχική προσέγγιση παιδιού με χαμηλό ανάστημα

Μετά την αναλυτική καταγραφή των στοιχείων από το ατομικό ιστορικό του παιδιού (διάρκεια κύησης, βάρος, μήκος και περίμετρος κεφαλής γέννησης, διατροφικές συνήθειες, προηγούμενες μετρήσεις), το οικογενειακό ιστορικό (συγγένεια γονιών, αναστήματα και εφηβεία γονιών, κοινωνικο/οικονομικό επίπεδο γονιών) και την κλινική εξέταση (μήκος/ύψος, βάρος, αναλογία κορμού/άκρων, ιδιόμορφα χαρακτηριστικά, ανωμαλίες μέσης γραμμής, κατανομή λίπους/ μυϊκής μάζας, στάδιο ενήβωσης κατά Tanner), τρία είναι τα βασικά ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν:

• Ποιο είναι το ακριβές ανάστημα και βάρος του παιδιού;

Ιδανικά το παιδί πρέπει να μετρείται από το ίδιο άτομο στο ίδιο αναστημόμετρο κάθε 6-12 μήνες. Τα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών μετρούνται σε κατακεκλιμένη θέση από δύο άτομα με το κρανίο σε σταθερή θέση και ευθυσμό των κάτω άκρων.

Τα παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 2 ετών μετρούνται σε όρθια θέση, χωρίς υποδήματα (τουλάχιστον 2 μετρήσεις, 4mm η μέγιστη επιτρεπτή διαφορά των δύο μετρήσεων). Ωμοί, γλουτοί και πτέρνες πρέπει να εφάπτονται στο αναστημόμετρο. Ο έξω κανθός και το άνω άκρο ωτικού λοβίου πρέπει να βρίσκονται σε οριζόντια γραμμή. Πρέπει να γίνεται μέγιστη έκταση προς τα άνω με έλξη των μαστοειδών αποφύσεων και να καταγράφεται το ανάστημα μετά από βαθιά εισπνοή στο τέλος της εκπνοής (εικόνα 1).



Εικόνα 1: Ενδεδειγμένη μέθοδος μέτρησης παιδιού σε όρθια στάση

Οι ανακριβείς μετρήσεις είναι η πιο συχνή αιτία χαμηλού ρυθμού αύξησης. Οι μετρήσεις πρέπει να αναγράφονται στις κατάλληλες για την ηλικία και το φύλο του παιδιού καμπύλες αύξησης και να υπολογίζονται οι σταθερές αποκλίσεις (SD). Χαμηλού αναστήματος θεωρείται το παιδί με ύψος $<2SD$. Απαραίτητος είναι και ο υπολογισμός αναλογίας άνω/κάτω ημμορίου κορμού. Το κάτω ημμόριο (KH) ορίζεται από το άνω όριο της ηβικής σύμφυσης ως το έδαφος ενώ το άνω ημμόριο (AH) από την αφαίρεση του κάτω ημμορίου από το ύψος σε όρθια θέση.

Ποιο είναι το προβλεπόμενο τελικό ανάστημα του παιδιού;

Μεσογονεϊκό ανάστημα - Ύψος στόχος (target height): Αποτελεί εκτίμηση του γενετικού δυναμικού του παιδιού. Είναι προτιμότερο να μετράται το ανάστημα των γονέων και να υπολογίζεται το μεσογονεϊκό ανάστημα ως εξής:

- Για τα κορίτσια, αφαιρούνται 13εκ από το άθροισμα του αναστήματος του πατέρα και της μητέρας και το σύνολο διαιρείται διά του 2.
- Για τα αγόρια, προστίθενται 13cm στο άθροισμα του αναστήματος του πατέρα και της μητέρας και το σύνολο διαιρείται διά του 2.

Ας σημειωθεί ότι τα 13εκ είναι η μέση διαφορά του τελικού αναστήματος των ανδρών από αυτό των γυναικών. Για αγόρια και κορίτσια, η αύξηση πρέπει να βαδίζει στα ± 8.5 εκ από το μεσογονεϊκό ανάστημα που αφορά στην 3η και 97η ΕΘ (12).

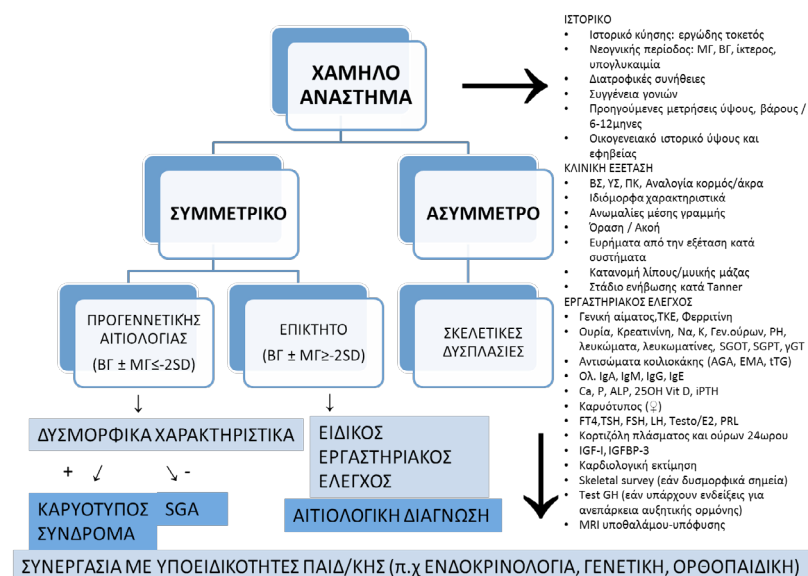
Ποιος είναι ο ετήσιος ρυθμός αύξησης (EPA) του παιδιού;

Ο φυσιολογικός ρυθμός αύξησης (EPA) είναι δείκτης καλής υγείας και απαιτεί πολλαπλές μετρήσεις. Πρέπει να υπολογίζεται ως εκατοστά/έτος και να μετράται τουλάχιστον ετησίως. Για παιδιά ηλικίας από 3 ετών ως την εφηβεία είναι ανησυχητικό η γραμμή αύξησης του παιδιού να τέμνει 2 καμπύλες (π.χ να περνά από >25 η ΕΘ σε θέση <10 η ΕΘ). Με άλλα λόγια στις ακόλουθες περιπτώσεις:

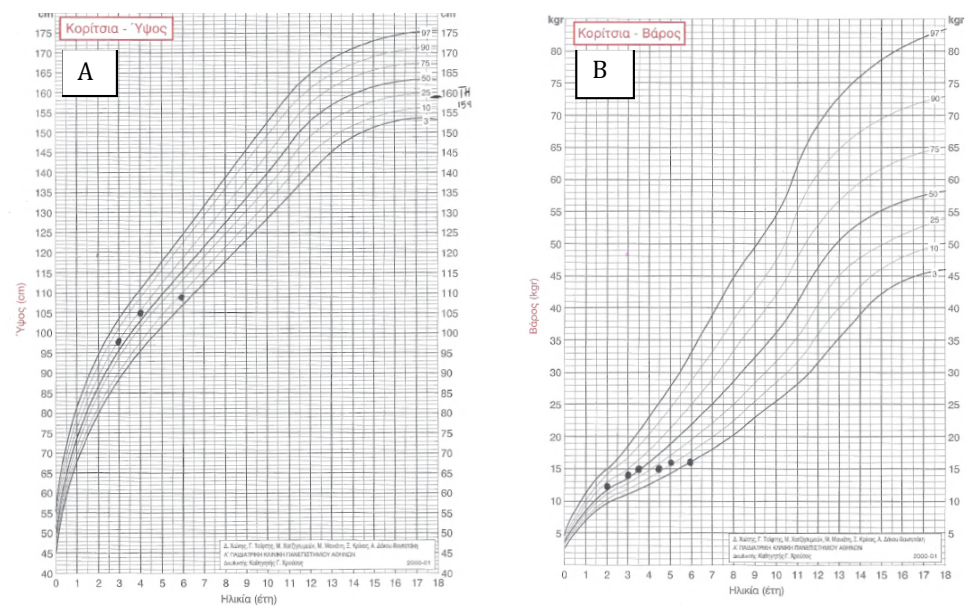
- Από 2 έως 4 ετών: EPA <5.5 εκ/έτος
- Από 4 έως 6 ετών: EPA <5 εκ/έτος
- Από 6 ετών έως την εφηβεία: EPA <4 εκ/έτος για αγόρια και EPA <4.5 εκ/έτος για κορίτσια

Παιδιά με ανάστημα $<2SD$ αλλά με EPA μεγαλύτερο από τα προηγούμενα όρια συνήθως έχουν κάποια φυσιολογική παραλλαγή χαμηλού αναστήματος, όπως οικογενές χαμηλό ανάστημα ή ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση αύξησης και ενήβωσης.

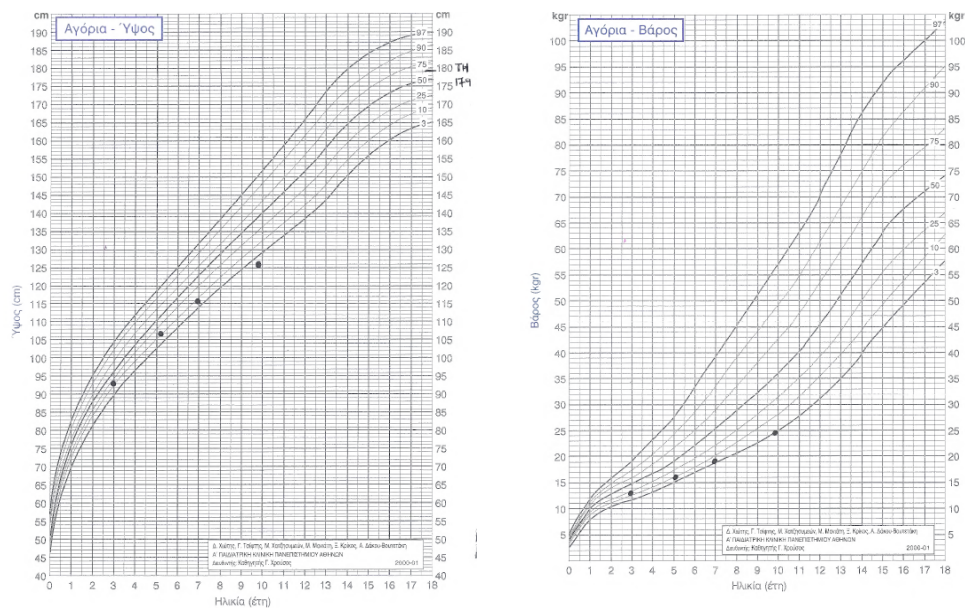
Παιδιά με ανάστημα $<2SD$ αλλά με EPA μικρότερο από αυτά τα όρια συνήθως υποκρύπτουν μια παθολογική αιτία. Η απάντηση θα δοθεί και από την εργαστηριακή διερεύνηση όπως φαίνεται στον ακόλουθο αλγόριθμο (εικόνα 2) για τον αποκλεισμό χρόνιας νόσου ή ενδοκρινικής/γενετικής αιτιολογίας χαμηλού αναστήματος (εικόνες 3AB και 4AB) (14).



Εικόνα 2: Διαγνωστικός αλγόριθμος παιδιού με χαμηλό ανάστημα (Τροποποιημένος από Argentine J Horm Res Paed 2016)



Εικόνα 3: Καμπύλες ανάπτυξης σε κορίτσι με διάγνωση κοιλιοκάκης στην ηλικία των 6 ετών όπου διαπιστώνεται πρώτα πτώση στην καμπύλη του βάρους (B) και ακολούθως στην καμπύλη ύψους (A)



Εικόνα 4: Καμπύλες ανάπτυξης σε αγόρι ηλικίας 10 ετών με διάγνωση ανεπάρκειας ανξητικής ορμόνης στα πλαίσια Συνδρόμου διατομής μίσχου υπόφησης. Παρατηρείται προοδευτική πτώση στην καμπύλη ύψους >2 SDs από την ηλικία των 3 ετών (A) με σταθερή εκατοστιαία θέση του Βάρους (B)

Εναλλακτικά, ο EPA του παιδιού μπορεί να αναγραφεί στις καμπύλες PA και να υπολογιστεί η ΕΘ του EPA ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του. Γενικά EPA μεταξύ 10ης και 25ης ΕΘ είναι ανησυχητικός ενώ EPA <10η ΕΘ χρειάζεται οπωσδήποτε εργαστηριακή διερεύνηση.

Οστική ηλικία και χρησιμότητά της

Όλα τα παιδιά με ανάστημα <2SDS ή πτώση του PA, όπως προαναφέρθηκε, πρέπει να διερευνούνται με έλεγχο της οστικής ηλικίας (OH). Πρόκειται για την ακτινογραφία της αριστεράς άκρας χειρός και απαιτεί γνωμάτευση από ειδικό. Οι πιο συχνές μέθοδοι εκτίμησης της OH είναι αυτή με βάση τον άτλαντα των Greulich - Pyle Atlas (15) και αυτή των Tanner-

Whitehouse (TW2) (16). Η ΟΗ επιτρέπει, στον ειδικό, την εκτίμηση του δυναμικού αύξησης καθώς και του τελικού αναστήματος του παιδιού, λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ακόλουθα:

- Η ΟΗ πρέπει φυσιολογικά να απέχει $\pm 2SD$ από τη χρονολογική ηλικία. Αυτή η απόκλιση αντιστοιχεί σε 12 μήνες για τις ηλικίες 2 έως 4 ετών, 18 μήνες για τις ηλικίες 4 έως 12 μήνες και 24 μήνες για τις ηλικίες μετά τα 12 έτη.
- Η ΟΗ μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη του τελικού αναστήματος του παιδιού. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι των Bayley-Pinneau για παιδιά μεγαλύτερα των 6 ετών (17, 18).

Η ΟΗ μπορεί να μας κατευθύνει και στην διάγνωση του χαμηλού αναστήματος.

- Όταν έχουμε σημαντική καθυστέρηση στην ΟΗ, πιθανότατα πρόκειται για ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση αύξησης και ενήβωσης (ΙΚΑΕ) αλλά δεν αποκλείεται η χρόνια νόσος (π.χ. κοιλιοκάκη) ή η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης. Ωστόσο στην ΙΚΑΕ τα παιδιά τείνουν να έχουν φυσιολογικό ή οριακά χαμηλό ΡΑ μέχρι τα 11 έτη για τα κορίτσια και τα 13 έτη για τα αγόρια ενώ σε περίπτωση χρόνιας νόσου ή ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης παρατηρείται σταδιακή επιβράδυνση του ΡΑ. Όλα τα παιδιά με καθυστερημένη ΟΗ πρέπει να εξετάζονται κλινικά και εργαστηριακά για αποκλεισμό των παραπάνω καταστάσεων.

- Όταν η ΟΗ βρίσκεται μέσα στις $\pm 2SD$ για την ΧΗ, πιθανότατα πρόκειται για οικογενές χαμηλό ανάστημα (όταν τουλάχιστον ο ένας γονέας αναφέρεται να έχει ΧΑ). Ωστόσο δεν αποκλείεται και το σύνδρομο Turner σε νεαρά κορίτσια ή ήπιες μορφές κάποιας χρόνιας νόσου.

- Σπανιότερα η ΟΗ μπορεί να είναι σημαντικά προχωρημένη σε μεγαλύτερα παιδιά ή εφήβους με χαμηλό ανάστημα και υπερθυρεοειδισμό ή πρόωμη ήβη. Σε αυτές τις περιπτώσεις εάν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα μπορεί να έχουμε χαμηλό τελικό ανάστημα λόγω πρόωρης σύγκλεισης των επιφύσεων.

- Προβλεπόμενο τελικό ανάστημα - Από την ηλικία των 2 ετών το προβλεπόμενο ανάστημα ορίζεται από την προέκταση της καμπύλης αύξησης έως τα 18 - 20 έτη (19, 20). Εάν η ΟΗ του παιδιού είναι καθυστερημένη ή προχωρημένη το προβλεπόμενο τελικό ανάστημα πρέπει να υπολογίζεται βάσει αυτής. Στη συνέχεια το προβλεπόμενο τελικό ανάστημα συγκρίνεται με το μεσογονεϊκό ύψος στόχο:

Εάν το προβλεπόμενο τελικό ανάστημα είναι $\leq -2SDS$ αλλά βρίσκεται εντός των $-2SD$ ($-8.5εκ$) από το μεσογονεϊκό ύψος στόχος, τότε πιθανότατα το παιδί έχει οικογενές χαμηλό ανάστημα (εφόσον τουλάχιστον ένας από τους γονείς έχει χαμηλό ανάστημα). Εάν το προβλεπόμενο τελικό ανάστημα είναι $\geq -2SDS$ (αδρά π.χ. $\geq 160εκ$ για αγόρια και $\geq 150εκ$ για κορίτσια) και βρίσκεται εντός των $-2SD$ ($-8.5εκ$) από μεσογονεϊκό ύψος στόχος τότε πιθανότατα το παιδί έχει ΙΚΑΕ (συνήα υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ιδιοσυστασιακής καθυστέρησης αύξησης ή/και ενήβωσης). Σε αντίθετη περίπτωση θα πρέπει να διερευνηθεί αναλυτικά η αιτία χαμηλού αναστήματος.

Αναλυτική διερεύνηση παιδιού με χαμηλό ανάστημα

Επιπλέον της αρχικής προσέγγισης η στοχευμένη λήψη ιστορικού και η κλινική εξέταση θα βοηθήσουν στη διάγνωση. Τα δύο πιο συχνά αίτια ΧΑ, το οικογενές ΧΑ και η ΙΚΑΕ έχουν διακριτές καμπύλες αύξησης αλλά πολλά παιδιά μπορεί να παρουσιάζουν και τα δύο. Εφόσον δεν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα χρόνιας νόσου σε αυτές τις περιπτώσεις ο βασικός έλεγχος και μια ΟΗ είναι επαρκείς για την διάγνωση.

Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν χρόνια νόσο; Στοιχεία από την κλινική εξέταση και το ιστορικό θα κατευθύνουν τον εργαστηριακό έλεγχο. Στοιχεία κλειδιά από το ιστορικό είναι τα ακόλουθα:

- Συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα, όπως μειωμένη όρεξη, κοιλιακό άλγος, διάρροια, βλενοαιματηρές κενώσεις μπορεί να υποδηλώνουν κοιλιοκάκη, νόσο του Crohn και άλλα σύνδρομα δυσασπορρόφησης.

- Συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα, όπως σοβαρό άσθμα ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού μπορεί να παραπέμπουν σε κυστική ίνωση ή κάποιου τύπου ανοσοανεπάρκεια.
- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του μέσου ωτός μπορεί να υποδηλώνουν σύνδρομο Turner.
- Αρθραλγίες ή αρθρίτιδα μπορεί να υποδηλώνουν κάποιο χρόνιο φλεγμονώδες νόσημα όπως νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά και χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου.
- Έντονη κόπωση ή αδυναμία στην άθληση, που απαιτεί αυξημένες ενεργειακές ανάγκες, ίσως υποδηλώνουν καρδιολογική νόσο.
- Φάρμακα - Παρατεταμένη ή συχνή χρήση γλυκοκορτικοειδών ή φαρμάκων ενισχυτικών της νόσου διάσπασης προσοχής είναι δυνατόν να επιβραδύνουν την αύξηση.

Σημεία κλειδιά από το ιστορικό που υποδεικνύουν ενδοκρινική νόσο είναι:

- Βραδύτητα, υπνηλία, δυσκοιλιότητα και δυσανεξία στο ψύχος παραπέμπουν σε υποθυρεοειδισμό.
- Ψυχοκινητική καθυστέρηση/δυσκολίες μάθησης είναι συχνά στο σύνδρομο Turner ή άλλα σύνδρομα όπως το σύνδρομο Noonan, το σύνδρομο Russell-Silver, το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Prader-Willi, το σύνδρομο Bloom και στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό. Μείωση συγκέντρωσης και σχολικής επίδοσης είναι δυνατόν να έχουμε στον επίκτητο υποθυρεοειδισμό.
- Νευρο/ψυχιατρικές διαταραχές παρουσιάζονται στα μισά παιδιά με σύνδρομο Cushing.

Σημεία κλειδιά στην κλινική εξέταση είναι τα ακόλουθα:

- Η απώλεια βάρους, η μη καλή πρόσληψη βάρους, η πτώση στην καμπύλη του βάρους όταν προηγείται χρονικά της πτώσης στην καμπύλη ύψους ή/και η καθυστέρηση ήβης παραπέμπουν σε χρόνια νόσημα, ψυχοκοινωνικό περιορισμό ή μειωμένη πρόσληψη τροφής. Σε αντίθεση με αυτό, τα περισσότερα παιδιά με ενδοκρινική νόσο είναι υπέρβαρα για το αναστημά τους.
- Τα στοματικά έλκη και τα δερματικά επάρματα της πρωκτικής περιοχής μπορεί να είναι τα αρχικά σημεία της νόσου του Crohn.

Σημεία κλειδιά από την κλινική εξέταση που παραπέμπουν σε γενετική ή ενδοκρινική νόσο είναι τα ακόλουθα:

- Υπέρβαρο παιδί για το αναστημά του μπορεί να υποδηλώνει υποθυρεοειδισμό, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, σύνδρομο Cushing ή ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό.
- Δυσμορφικά στοιχεία όπως:
 - ο Ο υπερτελορισμός και η χαμηλή πρόσφυση αυτιών στο σύνδρομο Noonan.
 - ο Το τριγωνικό πρόσωπο και το προέχον μέτωπο στο σύνδρομο Russell-Silver.
 - ο Η υποπλασία της μέσης γραμμής με προέχον μέτωπο στην αχονδροπλασία και υποαχονδροπλασία.
 - ο Οι Ανωμαλίες της μέσης γραμμής όπως: χειλεοσχιστία, μονήρης κοπήρας στην πανυποφυσιακή ανεπάρκεια.

- Σημεία από την βυθοσκόπηση όπως:

ο Το οίδημα της οπτικής θηλής υποδηλώνει εξεργασία στο κεντρικό νευρικό σύστημα.
ο Η υποπλασία του οπτικού νεύρου υποδηλώνει διαφραγματο-οπτική δυσπλασία η οποία συνοδεύεται από ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης.

- Σημεία από την κλινική εξέταση τραχήλου και θώρακα όπως:

ο Η βρογχοκήλη υποδηλώνει θυρεοειδική νόσο και συνήθως υποθυρεοειδισμό.
ο Το περύγιο τραχήλου και ο ευρύς θώρακας είναι χαρακτηριστικά του συνδρόμου Turner.
ο Το περύγιο τραχήλου και ο προέχων θώρακας είναι χαρακτηριστικά του συνδρόμου Noonan.
ο Οι ιδιάζουσες εναποθέσεις λίπους στην υπερκλείδια και μεσοπλάτεια χώρα μπορεί να υποδηλώνουν σύνδρομο Cushing, εάν και μπορεί να εμφανίζονται σε περιπτώσεις σιτιογενούς παχυσαρκίας (ψευδο-Cushing).

- Σημεία από την κλινική εξέταση των άκρων όπως:

ο Η βλαιογονία παρατηρείται συχνά στο σύνδρομο Turner ή σε απλοανεπάρκεια/

μετάλλαξη του SHOX γονιδίου (Short stature HOmeoboX gene).

ο Η δυσπλασία πηγεοκαρπικής άρθρωσης κατά Madelung (Madelung deformity) παρατηρείται συχνά στο σύνδρομο Turner ή σε απλοανεπάρκεια/μετάλλαξη του SHOX γονιδίου.

ο Δυσανάλογα μακριά άκρα σε σχέση με τον κορμό υποδηλώνουν σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία.

ο Δυσανάλογα κοντά άκρα σε σχέση με τον κορμό και “trident like” άκρα χείρα υποδηλώνει αχονδροπλασία ή υποαχονδροπλασία.

Επιπλέον, σημεία από το δέρμα όπως ατροφία ή ραγάδες είναι χαρακτηριστικά του συνδρόμου Cushing. Μείωση των τενόντιων αντανακλαστικών υποδηλώνει υποθυρεοειδισμό. Τέλος, η κρυψορχία ή το μικρό πέος παραπέμπει σε υποθάλαμο-υποφυσιακή ανεπάρκεια, ενώ η καθυστέρηση ήβης και ο υπογοναδισμός υποδηλώνει συνηθέστερα υποθυρεοειδισμό ή σύνδρομο Turner. Σπανιότερα είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ενωρίς ήβη στον υποθυρεοειδισμό, στην αρρενοποιητική συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων ή σε σύνδρομο Cushing.

Εργαστηρική διερεύνηση - Δεν υπάρχει συμφωνία στην βιβλιογραφία αναφορικά με το εύρος του εργαστηριακού ελέγχου που θα πρέπει να γίνεται σε παιδιά υγιή με χαμηλό ανάστημα αλλά φυσιολογικό ρυθμό αύξησης και χωρίς συμπτώματα. Σε μια μελέτη που αποτύπωσε το κόστος εργαστηριακής διερεύνησης σε 235 παιδιά με χαμηλό ανάστημα αλλά χαμηλού ρίσκου όπως περιγράφηκε προηγουμένως, 99% των παιδιών βρέθηκε να παρουσιάζουν μια φυσιολογική παραλλαγή χαμηλού αναστήματος (23% οικογενές χαμηλό ανάστημα, 41% ιδιοσυστασιακή καθυστέρηση αύξησης και ενήβωσης και 36% ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα) (21). Το κόστος ανά διάγνωση ήταν μεγαλύτερο από \$100 μολονότι οι ασθενείς δεν έκαναν όλον τον εργαστηριακό έλεγχο που προβλέπουν οι κατευθυντήριες οδηγίες (22). Με βάση τα προηγούμενα προτείνουμε τον ακόλουθο αλγόριθμο εργαστηριακού ελέγχου:

- Η αρχική προσέγγιση θα πρέπει να περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της οστικής ηλικίας σε όλα τα παιδιά με χαμηλό ανάστημα (≤ -2.5 SDs) ακόμα και όταν έχουμε απουσία συμπτωμάτων και αναμενόμενο για την ηλικία EPA (τουλάχιστον 5εκ για ηλικίες 4 χρ. έως 6 χρ. και τουλάχιστον 4εκ για ηλικίες 6 χρ. έως την εφηβεία). Η οστική ηλικία μπορεί να προβλέψει το τελικό ανάστημα και να μας καθοδηγήσει άμεσα στην διάγνωση. Εάν υπάρχουν συμπτώματα από το πεπτικό ή οικογενειακό ιστορικό κοιλιοκάκης ενδείκνυται ο ορολογικός έλεγχος για κοιλιοκάκη.

- Διεύρυνση εργαστηριακού ελέγχου πρέπει να γίνεται στο παιδί με χαμηλό ανάστημα και πτώση ρυθμού αύξησης διασταυρώνοντας δύο (2) καμπύλες αύξησης ή/και EPA < 5εκ για ηλικίες 4 χρόνων έως 6 χρόνων και < 4εκ για ηλικίες 6 χρ έως την εφηβεία ή εάν υπάρχει υποψία συστηματικής, ενδοκρινικής ή γενετικής νόσου. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες συστήνεται ο ακόλουθος έλεγχος (22).

ο Γενική αίματος και ταχύτητα καθίζησης ερυθρών.

ο Ηλεκτρολύτες, ουρία κρεατινίνη, αλβουμίνη, ασβέστιο, φωσφόρο και αλκαλική φωσφατάση.

ο Ορολογικός έλεγχος για κοιλιοκάκη (αντιγλοιαδινικά αντισώματα-AGA και έναντι ενδομυϊνού-EMA, τα αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης – tTG είναι τα πιο ειδικά) και ολική IgA για αποκλεισμό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων επί επιλεκτικής ανεπάρκειας IgA.

ο Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) και ελεύθερη θυροξίνη (FT4), σωματομεδίνη (IGF-1) και συνδέουσα πρωτεΐνη αυτής (IGFBP3). Η τελευταία είναι χρήσιμη σε παιδιά μικρότερα των τριών (3) ετών καθώς εξαρτάται λιγότερο από διατροφικούς παράγοντες.

ο Καρνότυπος σε όλα τα κορίτσια, για αποκλεισμό συνδρόμου Turner, καθώς και στα αγόρια που παρουσιάζουν ανωμαλίες των έξω γεννητικών οργάνων.

ο Πρωινά επίπεδα ωχρινοτρόπου (LH) και θυλακιοτρόπου (FSH) ορμόνης σε παιδιά με σημεία πρόωμης ήβης.

ο Σε παιδιά με χαμηλό EPA, χαμηλή IGF1/IGFBP3 και καθυστερημένη οστική ηλικία πρέπει να διερευνηθούν με δοκιμασίες πρόκλησης αυξητικής ορμόνης για διερεύνηση ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης.

ο Σε διάγνωση ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης ή σε παιδιά με σημεία που υποδηλώνουν πανυποφυσιακή ανεπάρκεια (π.χ. υπογλυκαιμία, μικρό πέος, κρυψορχία, διαφραγματο - οπτική δυσπλασία ή ιστορικό όγκου ο έλεγχος πρέπει να ολοκληρώνεται με Μαγνητική Τομογραφία Υποθαλάμου Υπόφυσης με σκιαγραφικό.

Σε απουσία ενδοκρινικής, μεταβολικής ή άλλης νόσου τίθεται η διάγνωση Ιδιοπαθούς Χαμηλού αναστήματος (IXA). Πρόκειται για διάγνωση εξ αποκλεισμού. Η εκατοστιαία θέση αύξησης του παιδιού είναι -2SDS από το μεσογονεϊκό ανάστημα και η οστική ηλικία δεν υπολείπεται της χρονολογικής ηλικίας. Αυτά τα παιδιά έχουν φυσιολογικό ή οριακά χαμηλό ρυθμό αύξησης και φυσιολογικό εργαστηριακό έλεγχο (23). Μολονότι από κάποιες μελέτες το IXA αναφέρεται ως “φυσιολογική” παραλλαγή χαμηλού αναστήματος, παιδιά σε αυτήν την κατηγορία χρειάζονται σχολαστικό έλεγχο για αποκλεισμό αρχόμενης υποκείμενης νόσου (23). Μελέτες με Genome- wide screening έχουν δείξει ότι η μεταβλητότητα στο τελικό ανάστημα εξηγείται από εκατοντάδες γονδιακές παραλλαγές οι περισσότερες από τις οποίες όμως έχουν μικρή επίδραση (24). Σε ένα μικρό ποσοστό πληθυσμού με IXA υπάρχουν συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές με σημαντική επίδραση στο τελικό ανάστημα. Για παράδειγμα σε ποσοστό 1-4% αυτού του πληθυσμού με IXA παρουσιάζουν μεταλλάξεις στο γονίδιο SHOX (Short stature HO-meoBoX). Περαιτέρω, επιγενετικές μεταβολές φαίνεται να επιδρούν επιπρόσθετα σε κάποιες περιπτώσεις με IXA. Σε μια πρόσφατη μελέτη το IXA είχε συσχετιστεί με αυξημένη μεθυλίωση δύο ενισχυτικών περιοχών (promoter regions) του γονιδίου IGF1. Αυτές οι επιγενετικές αλλαγές προβλέπεται να μειώνουν την ευαισθησία του ατόμου στην θεραπεία με αυξητική ορμόνη (25). Μελλοντικά δεν θα έχει ίσως τόσο σημασία κατά πόσο το παιδί με χαμηλό ανάστημα έχει ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης αλλά κατά πόσο είναι ευαίσθητο στη θεραπεία με αυξητική ορμόνη.

Βιβλιογραφία

1. Grimberg A, Kutikov JK, Cucchiara AJ. Sex differences in patients referred for evaluation of poor growth. *J Pediatr* 2005; 146:212-6.
2. August GP, Lippe BM, Blethen SL, Rosenfeld RG, Seelig SA, Johanson AJ, et al. Growth hormone treatment in the United States: demographic and diagnostic features of 2331 children. *J Pediatr*. 1990; 116(6):899-903.
3. Chatelain P. Trends in the diagnosis and treatment of short stature as revealed by KIGS. In: *Growth Hormone Therapy in KIGS: 10 Years' Experience*, Ranke, MB, Wilton, P (Eds), Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, 1999. p. 11.
4. Grimberg A, Feemster KA, Pati S, Ramos M, Grundmeier R, Cucchiara AJ, et al. Medically underserved girls receive less evaluation for short stature. *Pediatrics* 2011; 127:696-702.
5. Nilsson O, Weise M, Landman EB, Meyers JL, Barnes KM, Baron J. Evidence that estrogen hastens epiphyseal fusion and cessation of longitudinal bone growth by irreversibly depleting the number of resting zone progenitor cells in female rabbits. *Endocrinology* 2014; 155:2892-9.
6. Emons JA, Boersma B, Baron J, Wit JM. Catch-up growth: testing the hypothesis of delayed growth plate senescence in humans. *J Pediatr* 2005; 147:843-6.
7. Sederquist B, Fernandez-Vojvodich P, Zaman F, Säwendahl L. Recent research on the growth plate: Impact of inflammatory cytokines on longitudinal bone growth. *J Mol Endocrinol* 2014; 53:T35-44.
8. Olney RC, Bükülmez H, Bartels CF, Prickett TC, Espiner EA, Potter LR, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1229-32.
9. Bartels CF, Bükülmez H, Padayatti P, Rhee DK, van Ravenswaaij-Arts C, Pauli RM, et al. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Am J Hum Genet* 2004; 75:27-34.
10. Hannema SE, van Duyvenvoorde HA, Prensler T, Yang RB, Mueller TD, Gassner B, et al. An activating mutation in the kinase homology domain of the natriuretic peptide receptor-2 causes extremely tall stature without skeletal deformities. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1988-98.
11. Karlberg J. A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Pae-*

diatr Scand Suppl 1989; 350:70-94.

12. Healy MJ, Lockhart RD, Mackenzie JD, Tanner JM, Whitehouse RH. Aberdeen growth study. The prediction of adult body measurements from measurements taken each year from birth to 5 years. *Arch Dis Child* 1956; 31:372-78.

13. Kerrigan JR, Rogol AD. The impact of gonadal steroid hormone action on growth hormone secretion during childhood and adolescence. *Endocr Rev* 1992; 13:281-98.

14. Argente J. Challenges in the Management of Short Stature. *Horm Res Paediatr*. 2016;85(1):2-10

15. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, Stanford University Press, Stanford 1976.

16. Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method). 3rd edition. Saunders, London; 2001.

17. Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952; 40:423-41.

18. Topor LS, Feldman HA, Bauchner H, Cohen LE. Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature. *Pediatrics* 2010; 126:938-44.

19. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* 1970; 45:755-62.

20. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985; 107:317-29.

21. Sisley S, Trujillo MV, Khoury J, Backeljauw P. Low incidence of pathology detection and high cost of screening in the evaluation of asymptomatic short children. *J Pediatr* 2013; 163:1045-51.

22. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4210-7.

23. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008; 18:89-110.

24. Wood AR, Esko T, Yang J, Vedantam S, Pers TH, Gustafsson S. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet* 2014; 46:1173-86.

25. Ouni M, Castell AL, Rothenbuhler A, Linglart A, Bougnères P. Higher methylation of the IGF1 P2 promoter is associated with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015 Jul 28. doi: 10.1111/cen.12867. [Epub ahead of print].

