

SOUBORNÝ REFERÁT

Současný pohled na etiologii vysokého vzrůstu dětí a dospívajících (1):

Syndromy spojené s vysokým vzrůstem

Current perspectives on the aetiology of tall stature in children and adolescents (1): Syndromes associated with tall stature

Kateřina Adamovičová, Lukáš Plachý, Jan Lebl, Stanislava Koloušková, Štěpánka Průhová

Pediatrická klinika,
2. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a Fakultní nemocnice
v Motole

Výzkum etiologie a rizik
vysokého vzrůstu probíhá
s podporou grantu AZV
MZČR NU21-07-00335.

SOUHRN

Adamovičová K, Plachý L, Lebl J, Koloušková S, Průhová Š. Současný pohled na etiologii vysokého vzrůstu dětí a dospívajících (1): Syndromy spojené s vysokým vzrůstem

Vysoký vzrůst je definován jako tělesná výška vyšší než +2 směrodatné odchylky (SD) pro daný věk a pohlaví. Etiologie vysokého vzrůstu může být genetická či negenetická. Mezi geneticky podmíněné formy řadíme především syndromický vysoký vzrůst, zejména syndromy Marfanův, Klinefelterův, Beckwithův–Wiedemannův, Sotosův, Simpson–Golabi–Behmelové, Malanův, Weaverův a Proteův, dále syndromy spojené s trisomií gonozomů (47,XXX a 47,YYY), syndrom fragilního X, ale také homocystinurii. Syndromický vysoký vzrůst diagnostikujeme na základě typických klinických příznaků a diagnózu zpravidla potvrzujeme genetickým vyšetřením.

Syndromický vysoký vzrůst může být spojen se zvýšeným onkologickým rizikem (např. rizikem nefroblastomu nebo hepatoblastomu) či s vyšším kardiovaskulárním rizikem, které vyplývá z konkrétní genetické příčiny vysokého vzrůstu. Pacienti s vysokým vzrůstem by tedy měli být podrobně vyšetřeni, aby mohla být konkrétní rizika včas odhalena.

Klíčová slova: vysoký vzrůst, etiologie vysokého vzrůstu, syndromy spojené s vysokým vzrůstem

SUMMARY

Adamovičová K, Plachý L, Lebl J, Koloušková S, Průhová Š. Current perspectives on the aetiology of tall stature in children and adolescents (1): Syndromes associated with tall stature

Tall stature is defined as body height more than +2 standard deviations (SD) for age and sex. The aetiology of tall stature can be genetic or non-genetic. Syndromic tall stature belongs to the genetic causes - e.g. Marfan syndrome, Klinefelter syndrome, Beckwith- Wiedemann syndrome, Sotos syndrome, Simpson-Golabi-Behmel syndrome, Malan syndrome, Weaver syndrome, Proteus syndrome, as well as syndromes caused by gonosomal trisomy (47,XXX, 47,YYY) or fragile X syndrome and homocystinuria etc. The diagnostics of tall stature is based on clinical evaluation of the typical signs and molecular genetic examination.

Syndromologic tall stature can be associated with higher oncologic (eg. higher risk of nephroblastoma or hepatoblastoma) or cardiovascular risks. The particular risks are based on the specific genetic cause of tall stature. Tall patients should be examined in detail so that the concrete risks can be revealed in time.

Key words: tall stature, aetiology of tall stature, syndromes associated with tall stature

Korespondenční adresa:

MUDr. Kateřina Adamovičová
V Úvalu 84
150 06 Praha 5
katerinaadamovicova@email.cz

ÚVOD

Vysoký vzrůst (VV) je definovaný jako výška větší než +2 směrodatné odchylky (SD) pro daný věk a pohlaví,⁽¹⁾ což u českých mužů odpovídá výšce větší než 194,2 cm a u českých žen výšce větší než 179,9 cm. Finální výška je dána komplexní souhrou faktorů genetických, hormonálních, environmentálních a nutričních, které v závěru vedou ke konečné výšce člověka.^(2,3)

V některých případech je vysoký vzrůst spojen s dalšími jasně definovanými patologickými znaky – jedná se o tzv. **syndromický vysoký vzrůst**, který bývá podmíněn geneticky. Společným znakem části těchto syndromů je celkově větší ochota buněk k množení, což je spojeno s vyšším onkologickým rizikem. Tyto syndromy mají sice svůj typický fenotyp, nicméně ne vždy jsou tyto znaky u jednotlivých pacientů spolehlivě vyjádřeny. Vysoký vzrůst může být jediným dominujícím fenotypovým znakem, který nás následně díky genetickému vyšetření může vést k diagnóze. Včasné zjištění genetické příčiny vysokého vzrůstu následně umožní včasné zahájení onkologického skríningu či kardiologického vyšetření a může být pro daného jedince i život zachraňující.

CHROMOZOMÁLNÍ ABERACE JAKO PŘÍČINA VYSOKÉHO VZRŮSTU

Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom (KS) je typicky charakterizován karyotypem 47,XXY, případně s větším počtem X chromozomů, např. 48,XXXY apod. U zhruba 10 % pacientů lze nalézt chromozomální mozaiku (např. 46,XY/47,XXY). Incidence tohoto syndromu je 34 / 100 000.⁽⁴⁾ V dětství se tito pacienti vyznačují postupně nastupujícím vysokým vzrůstem následovaným rozvojem hypergonadotropního hypogonadismu. Vývoj sekundárních pohlavních znaků nebývá zpočátku opožděný, ale růst testes většinou nedosáhne plně pubertální velikosti a zůstává maximálně na velikosti 8–10 ml. Současně se může rozvinout gynekomastie. Celkově je fenotyp variabilní, může se vyskytovat klinodaktylie, hypertelorismus, svalová hypotonie, dysplazie loketního kloubu či gotické patro. Často se u těchto pacientů také setkáváme s ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), labilitou až agresivním chováním.^(1–3,5) Stupeň mentálního postižení se zhoršuje se zvyšujícím se počtem X chromozomů v karyotypu. V dospělosti jsou tito muži vysocí, bez hormonální léčby mají typicky eunuchoidní vzhled a jsou infertilní. Výjimku mohou tvořit pacienti s mozaikovým karyotypem.⁽³⁾

XXX syndrom

Ženy s tímto syndromem mají karyotyp 47,XXX, popř. mozaiku (např. 46,XX/47,XXX, 47,XXX/48,XXXX a podobně). Incidence tohoto syndromu je 6 / 100 000.⁽⁴⁾ Charakteristické rysy zahrnují zvýšený lineární růst během dětství, vysokou



Obr. 1: Arachnodaktylie horní končetiny u pacienta s Marfanovým syndromem

výšku v dospělosti, hypertelorismus, epikanty, klinodaktylii, rozšířené oční štěrby, hypotonii, kloubní hypermobilitu, vrozenou dysplazii kyčelního kloubu, předčasné ovariální selhání, vrozené srdeční defekty, EEG abnormality, příp. epilepsii a opožděný psychomotorický vývoj, především opoždění řeči. Může se vyskytovat porucha pozornosti. Fertilita je zachována.⁽⁵⁾

XY syndrom (Jakobův syndrom)

Jedná se o geneticky podmíněné onemocnění, jehož nositelé mají karyotyp 47, XYY, popř. jeho mozaiku. Incidence výskytu tohoto syndromu je 9 / 100 000.⁽⁴⁾ Tito pacienti se mohou vyznačovat specifickými rysy, někteří však žádný specifický fenotyp nemají a diagnóza je stanovena náhodně např. při vyšetření pro vysoký vzrůst. Mezi další charakteristické rysy tohoto syndromu patří poruchy učení a chování, makroorchie, hypertelorismus a makrocefalie. Častěji se objevuje astma, porucha autistického spektra či epileptiformní záchvaty. Někteří pacienti trpí infertilitou.⁽⁷⁾

DALŠÍ GENETICKÉ SYNDROMY SPOJENÉ S VYSOKÝM VZRŮSTEM

Marfanův syndrom

Marfanův syndrom (MFS) je autozomálně dominantně dědičné (AD) onemocnění. MFS je způsoben mutací v genu pro fibrilin (*FBNI*), ve 25 % mutací vzniklou *de novo*, v 75 % je přenesen od jednoho z rodičů. Gen kóduje glykoprotein extracelulární matrix, který je součástí mikrofibril důležitých pro elasticitu a normální funkci tkání. Předpokládá se, že jejich narušení vyvolá příznaky typické pro Marfanův syndrom, mezi které patří kromě vysokého vzrůstu také dlouhé končetiny s arachnodaktylií (obr. 1 a 2), hypermobilita kloubů, kyfoskolióza, gotické patro, dislokace čočky a anomálie srdce a cév (např. dilatace až aneurysmata aorty, prolaps mitrální chlopně). Proto by dítě s marfanoidním habitem mělo být vždy pečlivě vyšetřeno kardiologem s cílem předejít náhlé disekci aneurysmatu či jiným život ohrožujícím



Obr. 2: Arachnodaktylie dolní končetiny u pacienta s Marfanovým syndromem

kardiovaskulárním komplikacím.^(5,6) Typické znaky, které vedou k podezření na Marfanův syndrom, shrnují tab. 1 a 2.⁽⁸⁾

Mutace v *FBN1* byly popsány také u dalších stavů podobných Marfanovu syndromu, jako jsou Shprintzenova–Goldbergová kraniosynostóza a Loeysov–Dietzův syndrom.⁽⁹⁾ Tito pacienti mají skeletální a kardiovaskulární marfanoidní symptomy, ale nevyskytují se u nich oční změny. Za zmínku také stojí Bealsův syndrom (kongenitální kontraktuální arachnodaktylie), který se také vyznačuje marfanoidním habitem, ale vzniká na základě mutace v genu *FBN2* ovlivňující funkci fibrillinu 2.⁽¹⁰⁾

Tab. 1: Revidovaná Ghentova kritéria pro diagnózu Marfanova syndromu (MFS) a přidružených stavů

V případě negativní rodinné anamnézy je stanovena dg. MFS, když platí alespoň 1 z následujících případů:	V případě pozitivní rodinné anamnézy (RA) je stanovena dg. MFS, když platí alespoň 1 z následujících případů:
1) Dilatace aorty ($Z \geq 2$) a EL = MFS*	5) EL a pozitivní RA = MFS
2) Dilatace aorty a <i>FBN1</i> = MFS	6) Systémové skóre ≥ 7 a pozitivní RA = MFS
3) Dilatace aorty a systémové skóre nad 7 = MFS*	7) Dilatace aorty ($Z \geq 2$ nad 20 let, $Z \geq 3$ pod 20 let) + pozitivní RA = MFS*
4) EL a <i>FBN1</i> se známou aortální dilatací = MFS	
EL s nebo bez systémového skóre nad 7 a s <i>FBN1</i> mutací bez známé aortální dilatace nebo bez <i>FBN1</i> = ELS	
Aortální dilatace ($Z < 2$) a systémové skóre** (< 5) bez ELS = MVPS	

*Cave: bez rozlišovacích znaků svědčících pro SGL (Spritzenův–Goldbergův syndrom), LDS (Loeysov–Dietzův syndrom) nebo vEDS (vaskulární forma Ehlersova–Dahnlosova syndromu) a po TGFRB1/2 vyšetření lze provést kolagen testing, pokud je indikováno.

**Viz tab. 2

EL – ectopia lentis, ELS – ectopia lentis syndrom, *FBN1* – mutace ve fibrillinu 1, MVPS – syndrom prolapsu mitrální chlopně, RA – rodinná anamnéza, SGL – Shprintzenova–Goldbergův syndrom, LDS – Loeysov–Dietzův syndrom, vEDS – vaskulární forma Ehlersova–Dahnlosova syndromu

Sotosův syndrom

Sotosův syndrom je AD dědičné onemocnění, v 90 % případů na podkladě mutace v *NSD1* genu.⁽¹¹⁾ *NSD1* protein působí na methyltransferázu ovlivňující metylaci histonů, což má za následek změnu exprese genů ovlivňujících růst.⁽¹²⁾ V důsledku narušení těchto procesů dochází k rozvoji Sotosova syndromu. Prenatálně a v dětství jsou pacienti disproporční, rodí se velcí na svůj gestační věk a mají velký obvod hlavičky. Už během raného dětství urychlují růst a kostní zrání. Díky časnému nástupu puberty, který vede k předčasnému uzavření růstových plotének, nemusí být dospělá výška nadměrná, i když zůstává v pásmu nadprůměru.^(11,13) Charakteristické rysy zahrnují dolichocefalii, makrocefalii, prominující vysoké čelo, gotické patro, úzký protáhlý obličej s malou bradou, velké ruce a chodidla (obr. 3). Pacienti mohou mít lehkou až středně těžkou mentální retardaci a celoživotně zvýšené riziko vzniku solidních nádorů (neuroblastom, sakrokocygeální teratom, presakrální ganglioneurom, malobuněčný karcinom plic) i hematologických onemocnění (zejména akutní lymfoblastická leukemie).⁽¹¹⁾

Malanův syndrom

Malanův syndrom se pro svůj fenotyp někdy označuje jako Sotos-like syndrom, popř. Sotos 2 syndrom, ale vzniká na rozdílném molekulárním podkladě. Je způsoben heterozygotní mutací nebo delecí v genu *NFIX*.⁽⁵⁾ Přesná role genu *NFIX*

Tab. 2: Skórování systémových znaků

Znamení zápěstí + znamení palce	3
Znamení zápěstí	1
Znamení palce	1
Pectus cavatum	2
Pectus excavatum	1
Asymetrický hrudník	1
Deformita calcaneu + talu	2
Planus valgus	1
Durální ektazie	2
Protruze acetabula	2
Snížený HS/DS a zvýšený paže/výška a žádná skolióza	1
Skolióza nebo torakolumbální kyfóza	1
Faciální znaky (3/5) – dolichocefalie, enoftalmie, pokleslé oční štěrbiny, hypoplazie lícnicích kostí, retrognacie	1
Kožní strie	1
Myopie > 3 dioptrie	1
Prolaps mitrální chlopně	1

Maximum bodů: 20; skóre ≥ 7 indikuje systémové poškození.

HS/DS – poměr horního tělního segmentu k dolnímu tělnímu segmentu



Obr. 3: **Dívka s typickými rysy Sotosova syndromu v obličeji** (Rodiče pacientky poskytli souhlas s publikováním fotografie)



Obr. 5: **Pacient se Simpsonovým–Golabiho–Behmelovým syndromem** (Rodiče pacienta poskytli souhlas s publikováním fotografie)

v procesu vzniku Malanova syndromu není zatím zcela objasněna. Růstový vzorec je stejný jako u Sotosova syndromu.⁽¹¹⁾

Beckwithův–Wiedemannův syndrom

Beckwithův–Wiedemannův syndrom (BWS) vzniká nejčastěji v důsledku poruchy imprintingu, ale může také vznikat na podkladě bodových mutací AD dědičných v genu *CDKN1*.⁽⁵⁾ Pokud vzniká na podkladě poruchy imprintingu, dojde ke vzniku uniparentální paternální disomie chromozomální oblasti 11p15.5. To změni expresi imprintovaného genu *IGF2* (exprese maternální alely je normálně potlačena) a důsledkem je nadměrná produkce *IGF-2*.⁽¹⁴⁾ *IGF-2* reguluje spolu s inzulinem fetální růst. Již během druhé poloviny gestace význam *IGF-2* klesá a je nahrazen tvorbou *IGF-1*. Prenatální i pokračující postnatální nadprodukce *IGF-2* má za následek makrosomii, asymetrický nadměrný vzrůst (tzv. hemihypertrofii), makroglosii (obr. 4), defekty břišní stěny, neonatální hyperinzulinemickou hypoglykemií, visceromegalií,



Obr. 4: **Dívka s Beckwithovým–Wiedemannovým syndromem a typickou makroglosií** (Rodiče pacientky poskytli souhlas s publikováním fotografie)

renální malformace a nevus flammeus v obličeji. Tito pacienti mají vyšší riziko embryonálních tumorů (např. Wilmsova tumoru či hepatoblastomu). Pacienti rostou v dětství větší růstovou rychlostí, i v dospělosti často vyrostou nad rodičovskou predikci a mohou splňovat kritéria vysokého vzrůstu. Kostní věk bývá během růstu urychlen. Předpokládá se, že 85 % BWS vzniká *de novo*, zbylých 15 % je AD dědičných.^(3,5,15)

Simpsonův–Golabiho–Behmelové syndrom

Simpsonův–Golabiho–Behmelové syndrom (SGBS) je X-vázaný geneticky podmíněný syndrom – postihuje tedy pouze chlapce. Vyznačuje se mnohočetnými vrozenými anomáliemi, makrosomií a nadměrným růstem, makrocefalií (obr. 5), organomegalií, nadpočetnými bradavkami a orgánovými malformacemi srdce, ledvin, gastrointestinálního a močopohlavního ústrojí. Může být častěji spojen s brániční kýlou.^(16,17) Je spojen s vyšším rizikem tumorů, především Wilmsova. Ženy jsou přenašečky, které většinou nerozvinou projevy syndromu nebo je mají pouze mírné.^(5,14) SGBS vzniká na podkladě ztráty funkce *GPC3* genu (kóduje protein glypikan 3), který je lokalizován na Xq26.3. Vzácně může vzniknout na podkladě patogenní varianty genu *GPC4* (kóduje protein glypikan 4).⁽¹⁷⁾

Homocystinurie

Homocystinurie je vzácné metabolické onemocnění s autosómně recesivní (AR) dědičností, které vzniká na podkladě poruchy aktivity enzymu cystathion β -syntázy v důsledku mutací genu *MAHCC* na chromozomu 21q22.3. Cystathion β -syntáza zajišťuje přeměnu homocysteinu na cystathion. V důsledku narušení funkce cystathion β -syntázy dochází ke zvýšení hladin homocysteinu, který interaguje s *FBN1* genem, což vysvětluje fenotypovou podobnost homocystinurie a Marfanova syndromu. Pacienti s tímto onemocněním mají marfanoidní habitus, ale současně mívají IQ na dolní hranici normy nebo lehce pod normou, vyšší riziko psychiatrických

Tab. 3: Přehled syndromů spojených s vysokým vzrůstem

Syndrom	Gen	Pozice	Dědičnost	Prenatální růst	Makrosomie	Urychlení KV	Plodnost	Klinické projevy
Marfanův syndrom	<i>FBN1</i>	15q21.1	AD	ano	ne	ne	ano	Dlouhé končetiny, arachnodaktylie, hypomuskulatura, anomálie srdce a cév, hypermobilita kloubů, ektopia lentis
Loyesův–Die-tzův syndrom	<i>TGFRB1/ TGFRB2/ SMAD3</i>	9q22.33/ 3p24.1/ 15q22.33	AD	N/A	ne	ne	ano	Jako MS ale bez očních projevů
Sotosův syndrom	<i>NSD1</i>	5q35.3	AD	ano	ano	ano	ano	Makrocefalie, dolichocefalie, špičatá brada, různá forma PMR, zvýšené onkologické riziko
Malanův syndrom	<i>NFIX</i>	19p13.2	AD	ano	ano	ano	ano	Sotos-like syndrom (projevy viz Sotosův syndrom)
Beckwithův–Wiedemannův syndrom	<i>ICR1/KC-NQ1OT1 CDKN1C</i>	11p15.5/ 11p15.5/ 11p15.4	AD	ano	ano	ano	ano	Makrosomie, hemihypertrofie, visceromegalie, Wilmsův tumor, hepatoblastom, obecně vyšší onkologické riziko
Simpsonův–Golabiho–Behmelove syndrom	<i>GPC3</i>	Xq26.3	XR	ano	ano	N/A	ano	Makrosomie, visceromegalie, VVV srdce, ledvin, GIT, močopohlavního ústrojí, zvýšené onkologické riziko (zejména Wilmsův tumor)
Homocystinurie	<i>MAHCC</i>	21q22.3	AR	N/A	ne	ne	ano	Marfanoidní habitus, zvýšené riziko tromboembolie a osteopenie, vyšší riziko psychiatrických poruch, ectopia lentis, IQ na dolní hranici normy
Proteův syndrom	<i>AKT1</i>	14q32.33	NA	N/A	ano	ano	ano	Makrocefalie, tumory podkoží, akromegalické rysy, fronto-temporální exostóza, zvýšené onkologické riziko
Weaverův syndrom	<i>EZH2</i>	7q36.1	AD	ano	ano	N/A	ano	Makrocefalie, nadměrný růst, zatlačený kořen nosu, hypertelorismus, zvýšené onkologické riziko, opožděný PMR, nižší IQ
Tatton-Brownové–Rahmanův syndrom	<i>DNMT3A</i>	2p23.3	AD	ano	ano	N/A	ano	Makrocefalie, snížené IQ, hypermobilita kloubů, PMR různé závažnosti, riziko AML
Cohenův–Gibsonův syndrom	<i>EED</i>	11q14.2	AD	N/A	N/A	ano	ano	Poruchy intelektu, faciální dysmorfismus, skeletální abnormality – velké ruce, rozšířené metafýzy dlouhých kostí, kamptodaktylie, skolióza, anomálie krční páteře
ECDM	<i>NPR2</i>	9p13.3	AD	ano	N/A	N/A	ano	Genua valga, skolióza, dysplazie kyčelního kloubu, dlouhé ruce a chodidla s arachnodaktylií a klinodaktylií malíčku
Syndrom fragilního X	<i>FMR1</i>	Xq27.3	XD	N/A	N/A	N/A	ano	Mentální retardace, poruchy autistického spektra, úzkosti, agresivita, poruchy řeči, dlouhý, hubený obličej, makrocefalie, prominující uši a mandibula, makroorchie a kloubní hypermobilita

AD – autozomálně dominantní dědičnost, ADHD – porucha pozornosti s hyperreaktivitou, AML – akutní myeloidní leukémie, AR – autozomálně recesivní dědičnost, ECDM – epifyzeální chondrodysplazie typ Miura, GIT – gastrointestinální trakt, IQ – inteligenční kvocient, KV – kostní věk, MS – Marfanův syndrom, NA – not applicable, v literatuře nejsou dostupná data, PMR – psychomotorická retardace, XR – X recesivně vázaná dědičnost

poruch, osteopenii a zvýšené riziko tromboembolie. Stejně jako u Marfanova syndromu i toto onemocnění nese riziko dislokace čočky.^(5,18)

Syndrom fragilního X chromozomu

Syndrom fragilního X se vyznačuje fragilitou v subterminální části dlouhých ramen chromozomu X. Více než 200 hypermethylovaných repeticí CGG tripletů vede ke ztrátě funkce *FMR1* genu na Xq27.3, což vede ke ztrátě produkce FMRP proteinu zodpovědného za propojování synapsí. Pacienti rostou rychleji v prepubertálním období, avšak během puberty se růstová rychlost snižuje a v dospělosti nebývají nápadně vysokí. Muži jsou postiženi dvakrát častěji než ženy, u žen navíc příznaky jsou méně výrazné, neboť ztrátu funkce genu v jednom chromozomu X mohou částečně kompenzovat funkcí druhého chromozomu X. V klinickém obraze většinou dominuje mentální retardace, porucha autistického spektra, anxiózní porucha, agresivita a porucha řeči. Z charakteristických rysů bývá zřetelný dlouhý, hubený obličej, makrocefalie, prominující uši a mandibula, makroorchie a kloubní hypermobilita. Pacienti také mohou mít strabismus, být obézní nebo mít nejrůznější gastrointestinální obtíže.^(3,5)

Proteův syndrom

Proteův syndrom je vzácné onemocnění, které je způsobeno převážně aktivační mutací v *AKT1* nebo *PTEN* genu. Kromě vysokého vzrůstu se vyznačuje makrocefalií s frontotemporální exostózou, velkýma rukama a chodidly a zvýšeným rizikem vzniku nádorového onemocnění či tromboembolie.⁽⁵⁾

Weaverův syndrom

Tento syndrom se vyznačuje prenatálním a postnatálním nadměrným růstem, makrocefalií a hypertelorismem. Typické jsou velké uši, zatlačený kořen nosu či deformity kloubů.⁽³⁾ Pacienti mají také zvýšené onkologické riziko, často opožděný psychomotorický vývoj a nižší IQ. Tento syndrom vzniká na podkladě mutace v genu *EZH2*, který kóduje histon-methyl transferázu, enzym pomáhající při tvorbě heterochromatinu a také zajišťující remodelaci heterochromatinu, která je nezbytná pro buněčné dělení.^(3,5,13) Pacienti s Weaverovým syndromem patří v dospělosti mezi nejvyšší osoby vůbec.

Tatton-Brownové–Rahmanův syndrom

Tento syndrom vzniká na podkladě ztráty funkce *DNMT3A* genu, který kóduje DNA methyltransferázu 3- α zapojenou do epigenetické regulace. Typické znaky zahrnují nadměrný prenatální i postnatální růst, vysoký vzrůst, makrocefalii a snížené IQ. Fenotypově může být snadno zaměnitelný se Sotosovým, Malanovým nebo Weaverovým syndromem, proto je k diagnostice nezbytné molekulárně genetické vyšetření.⁽⁵⁾

Cohenův–Gibsonův syndrom

Tento vzácný syndrom spojený s nadměrným vzrůstem vzniká na podkladě heterozygotní mutace v genu *EED* na chromozomu 11q14. Je asociován s poruchami intelektu, faciálním dysmorfismem a skeletálními abnormalitami, jako jsou velké ruce, rozšířené metafýzy dlouhých kostí, kamptodaktylie, skolióza a anomálie krční páteře. Může být nápadná hypotonie a problémy s chůzí. Kostní věk bývá urychlen. Může fenotypově připomínat Weaverův syndrom.⁽¹⁹⁾

Epifyzeální chondrodysplazie – typ Miura (ECDM)

Jedná se o extrémně vzácné genetické onemocnění s AD dědičností, které bylo dosud celosvětově popsáno pouze u několika jedinců, do dubna 2019 bylo známo celkem 8 pacientů s tímto onemocněním.⁽¹⁹⁾ Hlavním fenotypovým rysem je vysoký vzrůst, dále genua valga, skolióza, dysplazie kyčelního kloubu, dlouhé ruce a chodidla s arachnodaktylií (především značně dlouhé a široké palce na chodidle) a klinodaktylií malíčku. ECDM vzniká v důsledku heterozygotní mutace v genu *NPR2*, který kóduje NPR-B vázící CNP. Nadprodukce CNP nebo aktivační mutace v *NPR2* způsobuje vysoký vzrůst.⁽²⁰⁾

ZÁVĚR

Syndromy spojené s vysokým vzrůstem jsou v populaci vzácné. Jejich včasná diagnóza může pacientům zachránit život vzhledem k vyššímu onkologickému riziku, které většina výše uvedených syndromů přináší. Úkolem dětského endokrinologa je rozpoznat případné syndromické známky vysokého vzrůstu, odlišit je tak od familiárního či tzv. idiopatického vysokého vzrůstu a případně zajistit pacientovi genetické vyšetření. |

LITERATURA

1. Meazza C, Gertosio C, Giaccherio R, et al. Tall stature: a difficult diagnosis? Ital J Pediatr 2017; 43(1): 66.
2. Albuquerque E, Scalco RC, Jorge A. Management of endocrine disease: Diagnostic and therapeutic approach of tall stature. Eur J Endocrinol 2017; 176(6): 339–353.
3. Leung AKC, Leung AAC, Hon KL. Tall stature in children. Adv Pediatr 2019; 66: 161–176.
4. Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. The epidemiology of sex chromosome abnormalities. Am J Med Genet 2020; 184(2): 202–215.
5. Corredor B, Dattani M, Gertosio C, Bozzola M. Tall stature: a challenge for clinicians. Curr Pediatr Rev 2019; 15(1): 10–21.
6. Lebl J, Al Taji E, Koloušková S, et al. Dětská endokrinologie a diabetologie. Praha: Galén 2016: 112–114, 124–132.
7. Sood B, Clemente Fuentes RW. Jacobs syndrome. In: StatPearls. StatPearls Publishing 2022. Accessed February 5, 2022.
8. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 2010; 47(7): 476–485.

9. **MacCarrick G, Black JH, Bowdin S, et al.** Loeys–Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med* 2014; 16(8): 576–587.
10. **Tunçbilek E, Alanay Y.** Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1(1): 20.
11. **Edmondson AC, Kalish JM.** Overgrowth syndromes. *J Pediatr Genet* 2015; 4(3): 136.
12. **Weinberg DN, Papillon-Cavanagh S, Chen H, et al.** The histone mark H3K-36me2 recruits DNMT3A and shapes the intergenic DNA methylation landscape. *Nature* 2019; 573(7773): 281–286.
13. **Sotos JF.** Sotos syndrome 1 and 2. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12(1): 2–16.
14. **Lebl J, Plachý L, Bláhová K, et al.** Nadměrný růst u dětí a dospělých: nový klinický pohled, nové geny, nové fenotypy. *Čas lék čes* 2017; (5): 233–241.
15. **Shuman C, Beckwith JB, Weksberg R.** Beckwith-Wiedemann syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). *GeneReviews®*. University of Washington: Seattle 1993. Accessed February 25, 2022.
16. **Plachý L, Elblova L, Neuman V, et al.** For Debate: The significance of etiologic diagnosis in neonates with overgrowth syndromes. Lesson learned from the Simpson- Golabi- Behmel syndrome. 2018; (1): 1–7.
17. **Tenorio J, Arias P, Martínez-Glez V, et al.** Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 138.
18. **Hubmacher D, Sabatier L, Annis DS, et al.** Homocysteine modifies structural and functional properties of fibronectin and interferes with the fibronectin-fibrillin-1 interaction. *Biochemistry* 2011; 50(23): 5322–5332.
19. **Sequerra Amram Cohen A, Gibson WT.** EED-related overgrowth. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds.). *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle 1993. Accessed February 25, 2022.
20. **Kenis V, Melchenko E, Mazunin I, et al.** A new family with epiphyseal chondrodysplasia type Miura. *Am J Med Genet A* 2021; 185(1): 112–118.