

SOUBORNÝ REFERÁT

Současný pohled na etiologii vysokého vzrůstu dětí a dospívajících (2): Nesyndromický vysoký vzrůst

Current perspectives on the aetiology of tall stature in children and adolescents (2): Non-syndromic tall stature

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

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

SOUHRN

Adamovičová K, Plachý L, Lebl J, Koloušková S, Průhová Š. Současný pohled na etiologii vysokého vzrůstu dětí a dospívajících (2): Nesyndromický vysoký vzrůst

Nesyndromický vysoký vzrůst může vzniknout v důsledku nadprodukce růstového hormonu, hypertyreózy, obezity, hypogonadismu, předčasné puberty či jako konstituční urychlení růstu. Mezi nesyndromický vysoký vzrůst řadíme také některé stavy vzniklé na základě genetické příčiny – familiárně vysoký vzrůst či vzácněji pituitární gigantismus včetně X-vázaného akrogigantického syndromu (XLAG syndrom). Vzácně provází vysoký vzrůst také neurofibromatóza 1. typu či glukokortikoidovou rezistenci. Po vyloučení častějších endokrinopatií jsou v klinické praxi pacienti zařazeni pod popisnou diagnózu „familiární vysoký vzrůst“ či „konstituční urychlení růstu“. V poslední době se ukazuje, že i nesyndromický vysoký vzrůst může vznikat na základě monogenní příčiny, kterou lze nalézt pouze pomocí detailního genetického vyšetření s pečlivým klinicko-genetickým zhodnocením.

Klíčová slova: vysoký vzrůst, nadprodukce růstového hormonu, FIPA, XLAG, familiárně vysoký vzrůst

SUMMARY

Adamovičová K, Plachý L, Lebl J, Koloušková S, Průhová Š. Current perspectives on the aetiology of tall stature in children and adolescents (2): Non-syndromic tall stature

Non-syndromic tall stature can be caused by growth hormone overproduction, hyperthyroidism, obesity, hypogonadism, precocious puberty or as constitutional growth acceleration. There are conditions caused by a genetic cause as well such as non-syndromic tall stature, typically familial tall stature or, more rarely, pituitary gigantism, which includes X-linked acrogigantism (XLAG). Tall stature can rarely occur in neurofibromatosis type I or in glucocorticoid resistance. After excluding the common endocrinopathies the patients are, in clinical practice, assigned as “familial tall stature” or “constitutional growth acceleration”. Recently, there have been findings showing that non-syndromic tall stature can be caused by a monogenic cause, which can only be found by detailed genetic testing with precise clinical-genetic evaluation.

Key words: tall stature, growth hormone overproduction, FIPA, XLAG, familial tall stature

Výzkum genetických příčin
vysokého vzrůstu je podpořen
grantovou agenturou
AZV NU21-07-00335.

Korespondenční adresa:

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

ÚVOD

Vysoký vzrůst je definován jako tělesná výška větší než +2 směrodatné odchylky (SD) pro daný věk a pohlaví.⁽¹⁾ Finální výška je dána souhrou faktorů genetických, hormonálních, nutričních a enviromentálních, které v závěru vedou ke konečné výšce člověka.^(2,3)

Na postnatálním růstu se nejvíce podílí růstový hormon (GH, growth hormone), který působí přímo na tkáň přes svůj receptor nebo prostřednictvím stimulace tvorby IGF-1 (inzulinu podobný růstový faktor 1). Ten se váže spolu s IGF-BP3 (vazebný protein 3. typu pro IGF) a ALS (acidolabilní podjednotka) do ternárního komplexu, který zajišťuje jeho delší životnost.⁽⁴⁾ Novější poznatky ukázaly, že oblast řízení růstu daleko přesahuje působení osy GH-IGF-1 a tato osa je pouze jedním z regulačních systémů, které řídí procesy v růstové chrupavce.⁽⁵⁾ Na regulaci růstu se významně podílejí také faktory zánětu a další hormony, ale také parakrinní faktory, jako např. fibroblastové růstové faktory (FGFs),^(6–9) kostní morfogenetické proteiny (BMPs),^(10,11) PTHrP (parathormone related protein), signalizační kaskády WNT (wingless), IHH (indian hedgehog)⁽¹²⁾ a CNP-NPR2 (C typ natriuretického peptidu – natriuretický peptidový receptor 2),^(11–13) molekuly extracelulární matrix a intracelulární proteiny.

Nesyndromický vysoký vzrůst u dítěte může mít endokrinní příčinu, jako je hypertyreóza, hypogonadismus, předčasná puberta, nadprodukce růstového hormonu či obezita. U většiny dětí ale nedokážeme určit konkrétní příčinu vysokého vzrůstu, a tyto děti tak dostávají diagnózu „idiopatický, resp. familiární vysoký vzrůst“ či „konstituční urychlení růstu“. V poslední době se ukazuje, že i nesyndromický vysoký vzrůst může vznikat na základě monogenní příčiny, kterou lze prokázat nejlépe metodami sekvenování nové generace. Ty dokáží odhalit konkrétní patogenní varianty a pečlivým klinicko-genetickým zhodnocením posoudit jejich vztah k růstové poruše.⁽¹⁴⁾ V současné době přibývá studií zaměřených na vysoký vzrůst, které podobné metody využívají a díky nimž se posunuje vnímání etiologie i u familiárních poruch růstu.⁽¹⁵⁾

NADPRODUKCE RŮSTOVÉHO HORMONU

Nadprodukce růstového hormonu (GH) je u dětí vzácná. Bývá způsobena adenomem hypofýzy (obr. 1) produkujícím GH (tzv. somatotropinomem). Adenom může být sporadický nebo geneticky podmíněný. Nativní cirkulující hladiny GH a IGF-1 jsou vysoké.

Nadprodukcí GH potvrdíme nedostatečným poklesem GH v supresním orálním glukózovém testu, při kterém po dobu 5 hodin koncentrace GH v krvi neklesne pod 1 µg/l. V případě nadprodukce GH před uzavřením růstových plotének vzniká gigantismus (nadměrný, trvale se zrychlující růst), spojený často s urychleným kostním věkem (obr. 2).

Po uzavření růstových štěrbin se nadprodukce GH projeví rozvojem akromegaloidních rysů (zvětšení rukou a nohou, hrubé rysy v obličeji – prominující nadočnicové oblouky a lícni kosti, prognacie, zvětšování nosu, uší, rtu a jazyka). Velké adenomy mohou navíc být spojeny s poruchami zraku,

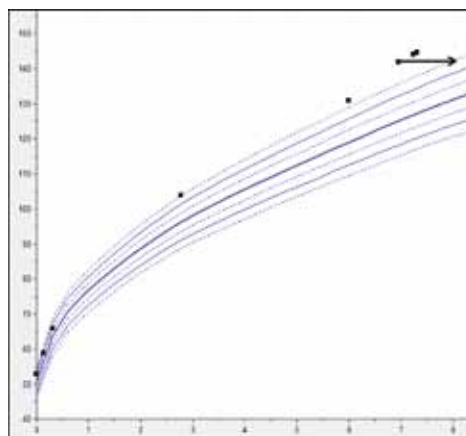


Obr. 1: Magnetická rezonance hypofýzy u chlapce s mikroadenomem, v tomto případě se somatotropinomem. V důsledku dlouhodobé nadměrné koncentrace GH došlo k rozvoji vysokého vzrůstu, což následně vedlo k tomuto nálezu na MR hypofýzy.

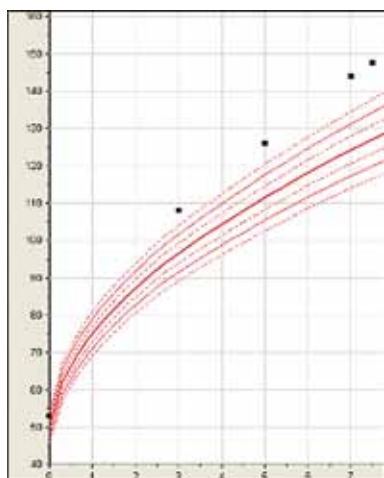
výpadky v zorném poli (typicky bitemporální hemianopsií), bolestí hlavy a dalšími symptomy nitrolební hypertenze.⁽³⁾

Familiární izolované pituitární adenomy (FIPA)

Stav označený jako FIPA je definován přítomností pituitárního adenomu jakéhokoli typu u alespoň dvou členů rodiny bez klinických či genetických známek syndromického onemocnění.⁽¹⁶⁾ FIPA se dědí autozomálně dominantně (AD) s variabilní penetrancí. Dělí se na homogenní typ se stejným typem tumoru v rámci jedné rodiny a heterogenní typ s různým typem adenomů u různých členů rodiny. Nejčastějším typem adenomu v rámci FIPA je prolaktinom (37,5 %), následovaný somatotropinomem (35 %) s nadprodukcí GH a vysokým vzrůstem a/nebo akromegalií, popř. je také možná kombinace somatotropinoprolaktinomu (6,5 %). Asi 20 % FIPA je způsobeno mutací v genu *AIP* (obr. 3), v 80 % zůstává molekulárně genetická příčina zatím neznámá.^(17,18) *AIP* gen kóduje protein důležitý v mnoha regulačních a funkčních kaskádách. Mechanismus vedoucí ke vzniku adenomů



Obr. 2: Růstový graf chlapce se somatotropinomem, kde můžeme dle vyznačené černé šipky sledovat urychlení kostního věku a postupné zvyšování růstové rychlosti



Obr. 3: Růstový graf dívky s patogenní variantou genu *AIP* vedoucí k vysokému vzrůstu, který je patrný na růstovém grafu setrvalým růstem nad 97. percentilem

ale nebyl doposud spolehlivě objasněn. Zajímavé je, že AIP protein mimo jiné interaguje s receptorem AHR, který se účastní metabolismu xenobiotik. Dle proběhlé studie byla zjištěna asociace závažnější formy akromegalie s horší odpovědí k farmakoterapii u pacientů s genetickými variantami v genu *AHR* žijícími ve znečištěných oblastech oproti pacientům s akromegalií a genetickými variantami v *AHR*, kteří žijí v oblastech s menším znečištěním životního prostředí.⁽¹⁹⁾

X-LAG

X-vázaný akrogigantický syndrom je velmi vzácná porucha spojená s pituitárním gigantismem. Syndrom je X-dominantně dědičný a je spojen s pituitární hyperplazií nebo s pituitárním adenomem produkujícím růstový hormon, často v kombinaci s nadměrnou sekrecí prolaktinu. Syndrom se objevuje spíše sporadicky, ale je možný také jeho familiární výskyt (poté spadá pod již zmíněný FIPA syndrom) a vykazuje X-vázanou dědičnost. X-LAG syndrom je spojen s velmi časně nastupujícím nadměrným růstem. Postižení chlapci mají od raného věku známky akromegalie.⁽²⁰⁾ X-LAG syndrom je způsoben duplikací v oblasti Xq26.3, která zahrnuje gen *GPR101*. Ten kóduje receptor spážený s G-proteinem. Nadměrná exprese tohoto genu zřejmě vede ke vzniku pituitárního adenomu. Vzácně se u mužů s X-LAG syndromem nachází mozaikový duplicismus, kdy jen část buněk je postižena duplicitou na Xq26.3. U pacientů s X-LAG byla zjištěna zvýšená hladina GHRH, což vede k úvahám o možné dysregulaci na hypothalamické úrovni.⁽²¹⁾

Carneyův komplex

Carneyův komplex je multiorgánová porucha, která je ve většině případů způsobena mutací genu *PRKAR1A*. Ta způsobí ztrátu funkce regulační podjednotky α 1. typu cAMP-dependentní proteinové kinázy. Důsledkem jsou charakteristické kožní léze (pihy, lentiginózní skvrny a skvrny café-au-lait), myxomy, ale také primární pigmentové nodulární onemocnění kůry nadledvin, tumory štítné žlázy, testes a hypofýzy.

To je často spojené s nadprodukcí prolaktinu a GH a s následným rozvojem pituitárního gigantismu.⁽¹⁸⁾

DALŠÍ ENDOKRINNÍ PŘÍČINY VYSOKÉHO VZRŮSTU

Obezita

Obezita bývá spojena s urychlením růstu. Obézní děti mají zvýšenou produkci ghreluinu, který stimuluje tvorbu GH. Ghrelin se produkuje převážně ve fundu žaludku, jeho malá část ale také vzniká v hypothalamu, hypofýze, ledvinách či dalších orgánech. Funkce ghreluinu spočívá především ve stimulaci chuti, ale zároveň se účastní regulace sekrece GH pomocí GHS receptoru.⁽²⁾ Předpokládá se, že na urychlení růstu se podílí i nadměrný přísun kalorií. Na druhou stranu obezita indukuje také časnější dospívání, které ve svém důsledku vede k časnějšímu uzavření růstových šterbin a ukončení růstu. Obézní děti mohou mít proto v průběhu dětství urychlený růst spojený s urychlením kostního věku, dospělá výška ale bývá normální.^(1,2)

Tyreotoxikóza

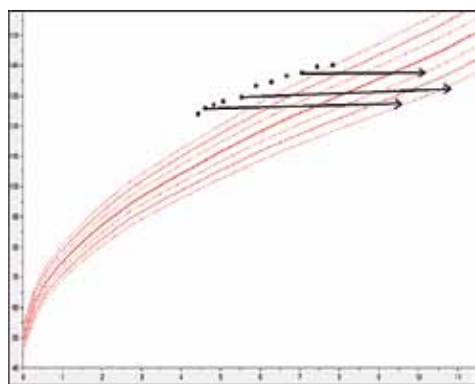
Nadměrná nabídka tyreoidálních hormonů tkáním je spojena s urychlením růstu a současně urychlením kostního věku.⁽²⁾ Předpokládá se, že tyreoidální hormony působí synergicky s IGF-1.⁽³⁾ V případech tyreotoxikózy dominují ostatní klinické projevy, jako je nadměrné pocení, hubnutí, zvýšená střevní motilita aj., které dovedou dítě nebo dospívajícího k lékaři. Po normalizaci hladin tyreoidálních hormonů se normalizuje i také růst. Výsledná výška tedy nebývá ovlivněna.^(2,3)

Hypogonadismus

Hypogonadální stavy vedou k vysokému vzrůstu v důsledku pozdějšího uzavření růstových plotének, které se uzavírají u obou pohlaví především pod vlivem estrogenů.⁽²⁾ Vysoký vzrůst vzniká díky prodloužení doby růstu.^(3,16) Nebývá nápadný v době dětství, ale projeví se až v době pozdní puberty a mladé dospělosti. Nicméně v současné době by měli hypogonadální jedinci být zachyceni včas na základě úplného chybění nebo nedostatečné progresy puberty.

Předčasná puberta

Centrální gonadotropin-dependentní předčasná puberta vzniká v důsledku předčasné aktivace osy hypothalamus–hypofýza–gonády a vede k rozvoji sekundárních pohlavních znaků u dívek před 8. narozeninami a u chlapců před 9. narozeninami.⁽³⁾ Periferní předčasná puberta vzniká na podkladě autonomní produkce pohlavních hormonů, která je nezávislá na ose hypothalamus–hypofýza–gonády.⁽³⁾ U obou typů předčasné puberty dochází s rozvojem dospívání k pubertálnímu růstovému urychlení spojenému s urychleným kostním zrání, což vede přechodně k nadměrnému růstu



Obr. 4: Růstový graf dívky s pubertas praecox. Urychlení kostního věku je vyznačeno černými šipkami.

(obr. 4). Finální dospělá výška u neblokované puberty však je významně snížena vlivem předčasného uzavření růstových štěrbin.⁽³⁾

Familiárně vysoký vzrůst

Familiárně vysoký vzrůst (FVV) je dle dostupné literatury nejčastější příčinou vysokého vzrůstu.^(3,16) Je definován jako kombinace vysokého vzrůstu dítěte a zároveň vysoké postavy alespoň jednoho rodiče (u muže >194,2 cm, u ženy >179,9 cm). Děti z rodin s FVV rostou v rámci rodičovské predikce, pohybují se v percentilovém grafu ve stejné pozici v rámci celého růstového období a jejich růstová rychlost bývá na horní hranici normy. Kostní věk je úměrný věku chronologickému nebo může být mírně urychlen.⁽¹⁶⁾ V klasickém konceptu je FVV považován za polygenně podmíněný stav, kdy vysoký rodič i rychle rostoucí dítě nesou podobnou kombinaci variant většího množství různých genů zapojených do regulace růstu, které každá jednotlivě nemají výrazný efekt na fenotyp, ale jejich kombinace vede k vysoké postavě.

V poslední době se začínají objevovat práce, které dokládají, že heterozygotní mutace v jednotlivých genech ovlivňujících růstovou ploténku nebo různé regulační kaskády mohou v případě AD dědičnosti samy o sobě vést k FVV (jedná se o monogenně podmíněné stavy). V některých případech je monogenně vysoký vzrůst způsoben mutacemi ve stejných genech, které v případě opačného efektu způsobují vzrůst malý. Příkladem může být inaktivační heterozygotní mutace v genu *FGFR3* (receptor 3 pro fibroblastový růstový faktor), jehož aktivační mutace vedou k malému vzrůstu.⁽¹¹⁾ Podobně může vysoký vzrůst způsobit nadměrná exprese natriuretického peptidu typu C (CNP), důležitého parakrinního regulátoru růstové ploténky, resp. aktivační mutace pro jeho receptor NPR2. Inaktivační mutace v tomto genu naopak vedou k malé postavě.⁽⁴⁾ Dalším příkladem je deficit genu *SHOX*, vedoucí k malému vzrůstu, naopak nadměrný počet jeho kopií vede k vysoké postavě, jako je tomu i u Klinefelterova nebo triple X syndromu⁽³⁾ nebo u geneticky prokázaných stavů duplikace oblastí obsahujících gen *SHOX*.

Konstituční urychlení růstu

Konstituční urychlení růstu je diagnóza, kterou dostává jinak zdravé rychle rostoucí dítě v případě, že je běžně dostupnými metodami vyloučena známá příčina vysokého vzrůstu. Dle literatury se jedná o druhou nejčastější příčinu vysokého vzrůstu.⁽³⁾ Při narození mívají děti normální porodní délku a váhu, ale růstová rychlost se postupně začne zvyšovat. Již během 2.–4. roku se děti dostávají na vysoká percentilová pásma růstového grafu. Růstová rychlost ale dále nestoupá a děti rostou na stejném percentilu po celé růstové období. Kostní věk může být urychlen.^(1,15) Na rozdíl od dětí s familiárně vysokým vzrůstem tyto děti často významně překračují rodičovskou predikci. U některých se následně vyvine časná puberta, což jejich finální výšku znormalizuje. Nicméně některé děti svoje rodiče přerostou, aniž by byla zřejmá příčina. Současné generace dětí totiž svoje rodiče již většinou nepřerůstají, protože sekulární trend se v posledních desetiletích významně zpomalil a průměrná výška dospělých se za poslední desetiletí mění již jen minimálně. Nabízí se otázka, zda by podrobnější molekulární genetické vyšetření dokázalo odhalit změnu, která za nápadně vysokým vzrůstem těchto dětí stojí. V publikované studii Pagani et al. byla prokázána korelace mezi vysokým vzrůstem a zvýšenou expresí receptoru pro GH, který může být považován za jednu z příčin vzniku konstitučního urychlení růstu.⁽²²⁾

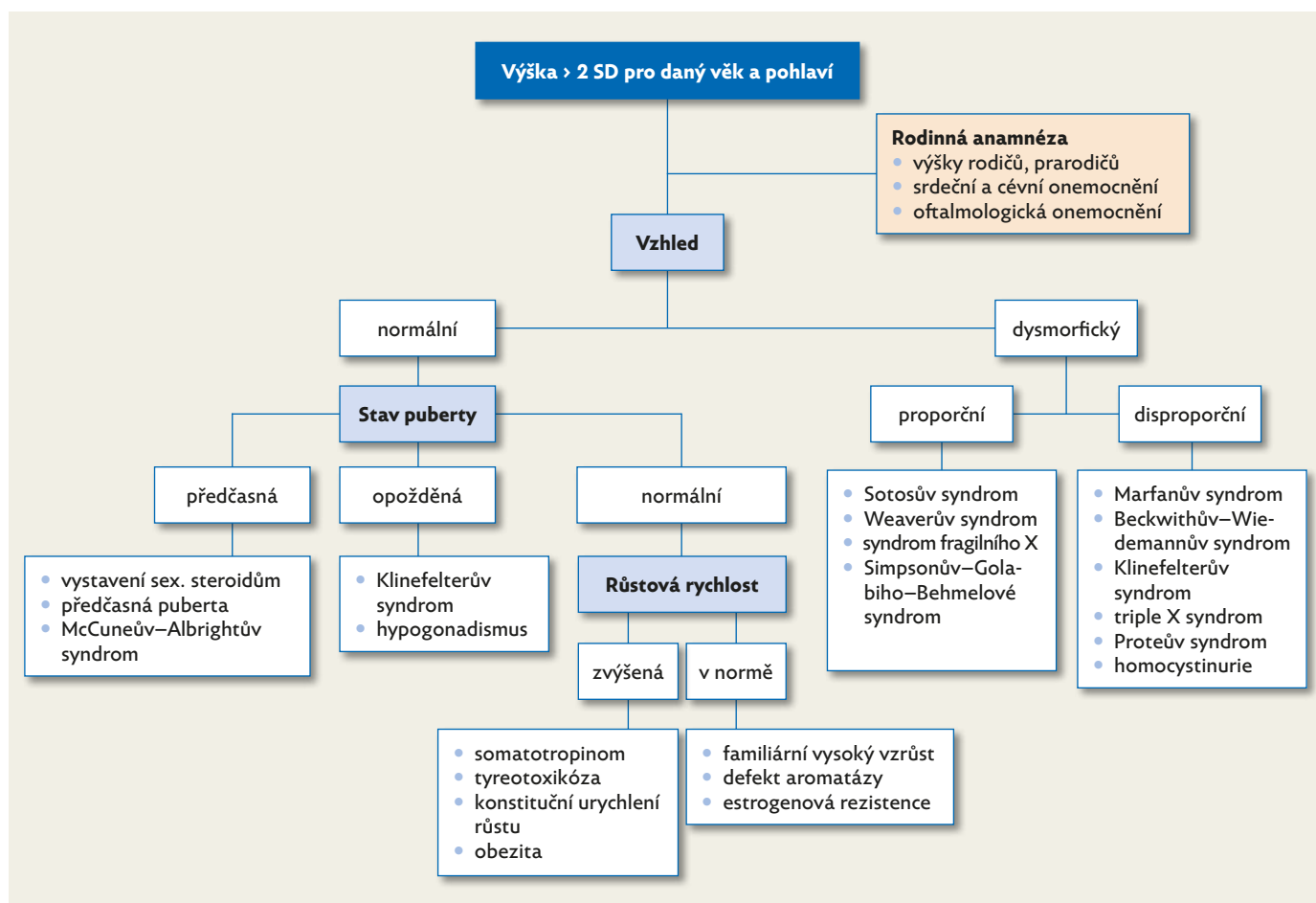
VZÁCNÉ PŘÍČINY VYSOKÉHO VZRŮSTU

Velmi vzácně se může vysoký vzrůst objevit u dítěte s neurofibromatózou 1. typu (NF1), AD onemocněním s multisystémovými projevy, u kterého dojde k rozvoji gliomu hypotalamu. Etiologie vysokého vzrůstu není v tomto případě úplně objasněna, protože naprostá většina pacientů s NF1 má naopak menší vzrůst nebo nižší dospělou výšku, často způsobenou časnou pubertou s malým růstovým výšvihem.⁽²³⁾ Další vzácnou příčinou vysokého vzrůstu je familiární glukokortikoidová rezistence. Jedná se o AR poruchu, která vede k rezistenci k ACTH v nadledvinách způsobující izolovaný deficit kortizolu s vysokými hladinami ACTH. Mechanismus vzniku vysokého vzrůstu na základě zvýšené sekrece ACTH není zatím přesně objasněn.^(24,25)

SOUČASNÉ DIAGNOSTICKÉ ALGORITMY

Pacienti s vysokým vzrůstem přicházejí k odbornému vyšetření obecně méně často než pacienti s malým vzrůstem, protože vysoká výška se považuje ve společnosti spíše za benefit. Nicméně především dívky mohou vysokou výšku vnímat jako nežádoucí. Vyšetřování příčin vysokého vzrůstu je ale důležité u obou pohlaví. Ačkoli zjištění příčiny nemusí vést k zajištění léčby, je i přesto důležité k vyloučení příčin vyžadujících intervenci.⁽¹⁵⁾

Každé dítě s růstem nad 97. percentilem by mělo být vyšetřeno erudovaným dětským endokrinologem. Jak bylo popsáno výše, ani děti z rodin s FVV by neměly být vyloučeny z vyšetřovacího programu. Zvláště pozdě diagnostikované



Obr. 5: Diagnostický algoritmus u dítěte s vysokým vzrůstem v ambulanci dětského endokrinologa – upraveno dle⁽¹⁶⁾

pituitární adenomy u FIPA jsou smutným příkladem zbytečně odloženého vyšetření u vysokých dětí vysokých rodičů.

Diagnostický algoritmus nyní zahrnuje tyto kroky:

- 1) Celkové zhodnocení růstu dítěte v percentilovém grafu, posouzení růstové rychlosti a proporcionality růstu.
- 2) Posouzení vývoje puberty a kostního věku.
- 3) Stanovení hladiny pohlavních hormonů a hormonů štítné žlázy.
- 4) Stanovení hladiny nativního GH a IGF-1, případně supresního orálního glukózového tolerančního testu při podezření na nadprodukcí GH.
- 5) Vyšetření karyotypu i bez klinického podezření na syndromy spojené s abnormálním počtem chromozomů.
- 6) U pacientů se známkami mentální retardace, autismu, příp. s vrozenými vývojovými vadami je vhodné provedení molekulárně genetického vyšetření dle indikace klinického genetika (např. geny *FMR1* a *NSD1*).
- 7) U pacientů s marfanoidním habitem vyšetření genu *FBN1*, oftalmologické a kardiologické vyšetření a stanovení hladin homocysteinu.
- 8) Další vyšetření – např. zobrazení CNS dle předchozích výsledků.

- 9) Výzkumně mohou být využity některé z moderních molekulárně genetických vyšetření k podrobnějšímu stanovení genetické příčiny VV.

Diagnostické schéma je znázorněno na obr. 5.

ZÁVĚR

Vysoký vzrůst je společensky přijatelnější než malý vzrůst, a je proto méně často důvodem k odbornému vyšetření. Příčiny nesyndromického vysokého vzrůstu jsou různé, některé mohou být spojeny s potenciálními riziky pro další vývoj a život dítěte. Úkolem dětského endokrinologa je tato onemocnění včas odhalit a adekvátně je řešit. Výzkum regulace dětského růstu a jeho patologií v posledních letech významně postoupil a umožňuje nám lépe pochopit nejen příčiny, ale i důsledky změn, které k nadměrnému vzrůstu vedou. Díky novým diagnostickým metodám za pomoci např. metod sekvenování nové generace máme možnost odhalit některé genetické příčiny vysokého vzrůstu a popsat detailně i jemné změny fenotypu a další rizika, která se s vysokým vzrůstem vážou. |

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. **Wei C, Gregory JW.** Physiology of normal growth. *Paediatrics Child Health* 2009; 19(5): 236–240.
5. **Baron J, Säwendahl L, De Luca F, et al.** Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(12): 735–746.
6. **Lazarus JE, Hegde A, Andrade AC, et al.** Fibroblast growth factor expression in the postnatal growth plate. *Bone* 2007; 40(3): 577–586.
7. **Liu Z, Lavine KJ, Hung IH, Ornitz DM.** FGF18 is required for early chondrocyte proliferation, hypertrophy and vascular invasion of the growth plate. *Dev Biol* 2007; 302(1): 80–91.
8. **Mancilla EE, De Luca F, Uyeda JA, et al.** Effects of fibroblast growth factor-2 on longitudinal bone growth. *Endocrinology* 1998; 139(6): 2900–2904.
9. **Hung IH, Yu K, Lavine KJ, Ornitz DM.** FGF9 regulates early hypertrophic chondrocyte differentiation and skeletal vascularization in the developing stylopod. *Development Biol* 2007; 307(2): 300–313.
10. **Nilsson O, Parker EA, Hegde A, et al.** Gradients in bone morphogenetic protein-related gene expression across the growth plate. *J Endocrinol* 2007; 193(1): 75–84.
11. **De Luca F, Barnes KM, Uyeda JA, et al.** Regulation of growth plate chondrogenesis by bone morphogenetic protein-2. *Endocrinology* 2001; 142(1): 430–436.
12. **Hannema SE, van Duyvenvoorde HA, Premsler T, 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(12): 1988–1998.
13. **Miura K, Kim OH, Lee HR, et al.** Overgrowth syndrome associated with a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) gene. *Am J Med Genet A* 2014; 164 A (1): 156–163.
14. **Chan Y, Holmen OL, Dauber A, et al.** Common variants show predicted polygenic effects on height in the tails of the distribution, except in extremely short individuals. *PLoS Genet* 2011; 7(12): e1002439.
15. **Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, et al.** Familial short stature—a novel phenotype of growth plate collagenopathies. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2021; 106(6): 1742–1749.
16. **Corredor B, Dattani M, Gertosio C, Bozzola M.** Tall stature: a challenge for clinicians. *Curr Pediatr Rev* 2019; 15(1): 10–21.
17. **Vasilev V, Daly AF, Trivellin G, et al.** Hereditary endocrine tumours: current state-of-the-art and research opportunities: The role of AIP and GPR101 in familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Endocr Rel Cancer* 2020; 27(8): T77–T86.
18. **Beckers A, Petrossians P, Hanson J, Daly AF.** The causes and consequences of pituitary gigantism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(12): 705–720.
19. **Cannavo S, Ragonese M, Puglisi S, et al.** Acromegaly is more severe in patients with AHR or AIP gene variants living in highly polluted areas. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(4): 1872–1879.
20. **Daly AF, Lysy PA, Desfilles C, et al.** GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome. *Endocr Rel Cancer* 2016; 23(3): 161–170.
21. **Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, et al.** X-linked acro-gigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Rel Cancer* 2015; 22(3): 353–367.
22. **Pagani S, Radetti G, Meazza C, Bozzola M.** Analysis of growth hormone receptor gene expression in tall and short stature children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(4): 427–430.
23. **Carmi D, Shohat M, Metzker A, Dickerman Z.** Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics* 1999; 103(6): 1257–1262.
24. **Meimaridou E, Hughes CR, Kowalczyk J, et al.** Familial glucocorticoid deficiency: New genes and mechanisms. *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 371(1–2): 195–200.
25. **Savage MO, Lebrethon MC, Blair JC, et al.** Growth abnormalities associated with adrenal disorders and their management. *Horm Res* 2001; 56 Suppl 1: 19–23.