

KAZUISTIKA

Kazuistika pacientky s Prader-Willi-like syndrómom s mikrodeléciou 6q16.1-16.3

Case report of a patient with Prader-Willi-like syndrome with 6q16.1-16.3 microdeletion

Jarmila Vojtková, Alena Szökeová, Anna Ďurdíková, Terézia Kráľová, Adam Markocsy, Dominika Dvorská, Peter Ďurdík, Miloš Jeseňák

Klinika detí a dorastu,
Jesseniova lekárska fakulta,
Univerzita Komenského
v Bratislave a Univerzitná
nemocnica Martin,
Slovensko

SÚHRN

Vojtková J, Szökeová A, Ďurdíková A, Kráľová T, Markocsy A, Dvorská D, Ďurdík P, Jeseňák M. Kazuistika pacientky s Prader-Willi-like syndrómom s mikrodeléciou 6q16.1-16.3

Prader-Willi-like syndróm zahŕňa geneticky heterogénnu skupinu syndrémov s fenotypom čiastočne podobným pacientom s Praderovým-Williho syndrómom. Ide najmä o hypotonus, zaostávanie v psychomotorickom vývoji, niektoré endokrinopatie alebo ochorenia iných orgánových systémov. Autori prezentujú kazuistiku dievčatka s diagnostikovanou mikrodeléciou 6q16.1-16.3, ktorá patrí do skupiny Prader-Willi-like syndrémov. V klinickom obraze dominoval globálny hypotonický syndróm, psychomotorické zaostávanie a od veku 18 mesiacov postupné zvyšovanie telesnej hmotnosti vzhľadom k aktuálnej telesnej výške. Vo veku 4 rokov mala telesnú výšku 94,9 cm (–2,1 SD) a v dvoch stimulačných testoch bol potvrdený deficit rastového hormónu. Bola začatá liečba rastovým hormónom, ktorá je prospešná nielen z hľadiska rastových prírástkov, ale aj z hľadiska formovania svalovej hmoty a zlepšenia hrubej motoriky. Pacienti s Prader-Willi-like syndrómom vyžadujú multidisciplinárny prístup a sledovanie viacerými špecialistami podľa konkrétnych klinických symptémov.

Kľúčové slová: Prader-Willi-like syndróm, hypotonus, psychomotorické zaostávanie, mikrodelécia 6q, deti, rastový hormón

SUMMARY

Vojtková J, Szökeová A, Ďurdíková A, Kráľová T, Markocsy A, Dvorská D, Ďurdík P, Jeseňák M. Case report of a patient with Prader-Willi-like syndrome with 6q16.1-16.3 microdeletion

Prader-Willi-like syndrome includes a genetically heterogeneous group of syndromes with a phenotype partially similar to patients with Prader-Willi syndrome. These include hypotonia, delayed psychomotor development, some endocrinopathies or diseases of other organ systems. The authors present a case report of a girl diagnosed with a 6q16.1-16.3 microdeletion, which belongs to the Prader-Willi-like syndrome group. The clinical picture was dominated by global hypotonic syndrome, psychomotor retardation and, from the age of 18 months, a gradual increase in body weight relative to the current body height. At the age of 4 years, her body height was 94.9 cm (–2.1SD) and growth hormone deficiency was confirmed in two stimulation tests. Growth hormone therapy was initiated, which is beneficial not only in terms of growth gains, but also in terms of muscle mass formation and improvement of gross motor skills. Patients with Prader-Willi-like syndrome require a multidisciplinary approach and monitoring by several specialists according to specific clinical symptoms.

Key words: Prader-Willi-like syndrome, hypotonus, psychomotor delay, microdeletion 6q, children, growth hormone

Korešpondujúci autorka:

MUDr. Anna Ďurdíková, PhD.
Klinika detí a dorastu, Univerzita Komenského v Bratislave,
Jesseniova lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2
03601 Martin
Slovenská republika
departmentofpediatricmartin@gmail.com

ÚVOD

V pediatickej praxi je pomerne známou diagnózou Prader-Williho syndróm (PWS), ktorý je geneticky podmienený chýbaním exprese paternálne zdedených génov na časti chromozómu 15q11-13 (následkom paternálnej delécie alebo menej často maternálnej dizómie). V populácii sa vyskytuje s frekvenciou okolo 1:10 000 až 1:30 000 živonarodených detí. Klinicky sa prejavuje v prvých mesiacoch života hypotóniou, problémami s kŕmením, psychomotorickým zaostávaním a nezostúpenými testes u chlapcov.⁽¹⁾ Po prvom alebo druhom roku života však klinicky dominuje hyperfágia následkom poruchy hypotalamu s poruchou pocitu sýtosti, preto sa postupe vyvíja obezita. Regulácia hmotnosti môže byť zložitá, najmä ak je súčasne prítomný znížený intelekt, poruchy správania (záchvaty hnevu) alebo nezdravý životný štýl rodiny. Súčasne bývajú prítomné dysmorfne črty (mandľovité oči, tenká horná pera, úzka tvár, brachydaktýlia) a môžu byť pridružené niektoré endokrinopatie (tyreopatie, centrálny hypokortizmus, nízky vzrast). PWS patrí medzi syndrómy charakterizované dysreguláciou genomického imprintingu. Genomický imprinting je jedným z epigenetických faktorov, ktoré ovplyvňujú génovú expresiu, pričom vo väčšine prípadov génov je exprimovaná (aktívna) iba maternálna alebo paternálna alela, zatiaľ čo druhá je utlmená zvyčajne mechanizmom metylácie.

V posledných rokoch sa s rozvojom genetiky dostal do popredia pojem **Prader-Willi-like syndróm**, ktorý zahŕňa pacientov s podobnými symptómami, ako sú opisované v rámci PWS (psychomotorické zaostávanie, hypotonus, obezita, endokrinopatie). Geneticky však ide o veľmi heterogénnu skupinu – doteraz boli opísané viaceré delécie alebo

duplikácie dlhých aj krátkych ramienok niektorých autozómov (delécia 1p36, 2p25, 19p, delécia alebo duplikácia 6q, 9q, 15q), duplikácia Xq, mutácia *MAGEL2* génu v 15q (syndróm Schaafa-Yangovej) alebo porucha paternálnej exprese časti chromozómu 14q32 (syndróm Templeovej).⁽²⁾ Klinická manifestácia jednotlivých subtypov na základe rozdielnej genetiky sa môže líšiť, avšak všetci pacienti majú niektoré symptómy nápadne pripomínajúce PWS (tab. 1). Korelácia medzi genotypom a fenotypom závisí aj od rozsahu génov, ktoré sú postihnuté deléciou alebo duplikáciou. Manažment týchto pacientov závisí od dominujúcich klinických príznakov a vyžaduje multidisciplinárny prístup.⁽³⁾

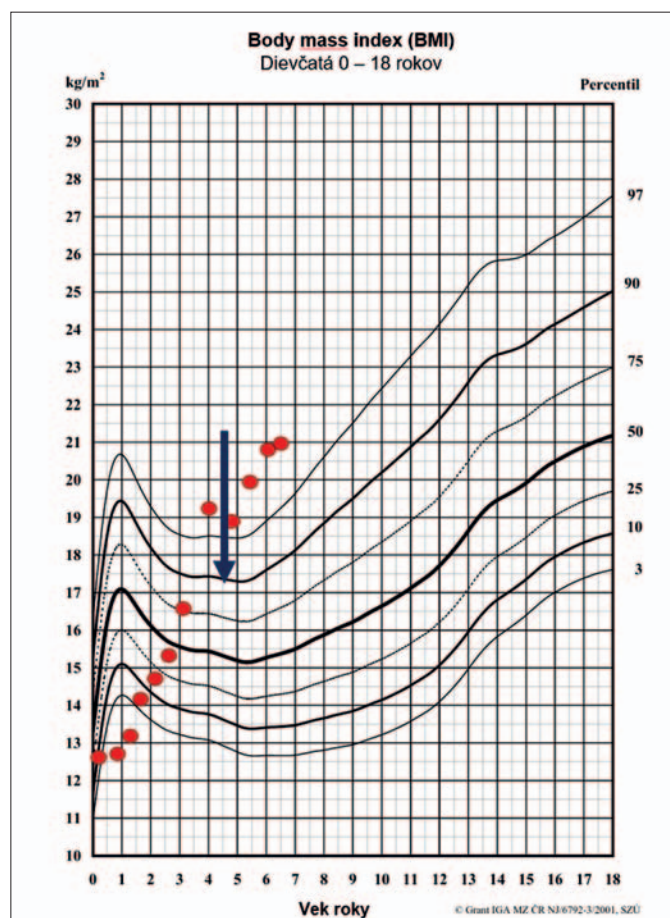
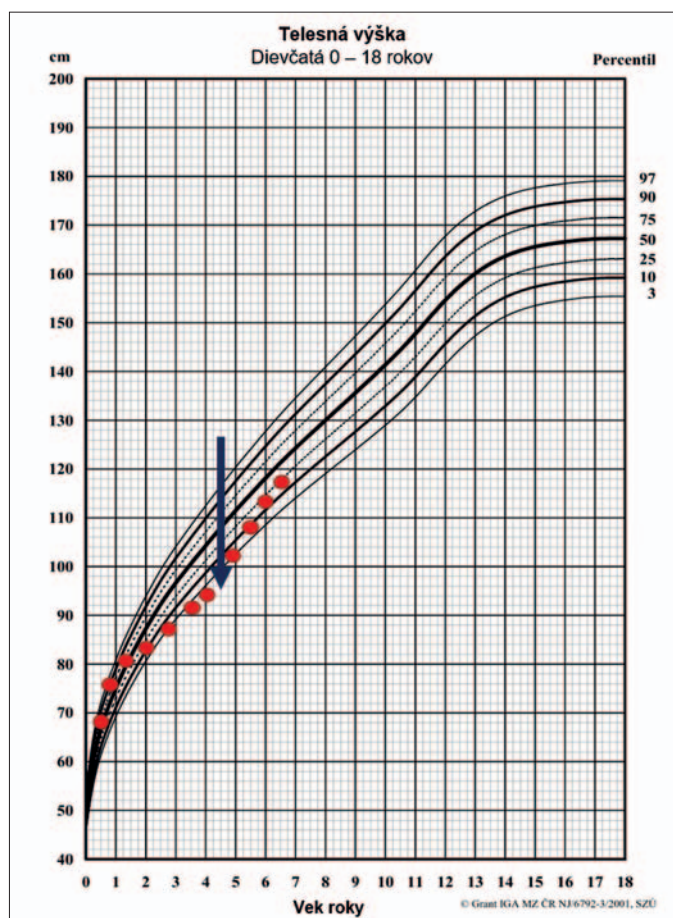
KAZUISTIKA

Autori prezentujú kazuistiku dievčatka narodeného z 2. fyziologickej gravidity v 42. týždni sekciou pre kefalopelviký nepomer. Pôrodná hmotnosť a dĺžka (4110 g a 53 cm) boli v pásme eutrofie. Popôrodná adaptácia bola primeraná, Apgarovej skóre 9/9/9, novorodenecký ikterus nemala a výsledky skriningových vyšetrení boli v norme. Dojčená bola len niekoľko dní pre hypolaktáciu matky, následne bolo začaté kŕmenie umelou mliečnou formulou. Bezprostredne po narodení nemala žiadne nápadné dysmorfne črty, ktoré by boli indikáciou pre genetické vyšetrenie, avšak v kontexte neskoršieho vývoja pri detailnom pozorovaní mala užšiu hornú peru, predĺžené philtrum a širší koreň nosa. Vo veku 2 mesiacov mala v domácom prostredí apnoickú pauzu s nutnosťou laickej resuscitácie. V ďalšom vývoji mala spomalený psychomotorický vývoj, hypotonus, dolichocefáliu

Tab. 1: Rozdielna symptomatológia Prader-Willi-like syndrómov podľa jednotlivých genetických príčin, upravené podľa^(2,3)

	1p36 delécia	2p25 delécia	6q delécia	6q duplikácia	Syndróm Templeovej (porucha imprintingu 14q32)	Syndróm Schaafa-Yangovej (mutácia <i>MAGEL2</i> , 15q)	15q distálna delécia
Hypotónia	91%	47%	48%	100%	75-100%	82%	100%
Problémy s kŕmením v neonatálnom období	33%	20%	31%	100%	70%	86%	50%
Hyperfágia	64%	76%	42%	0%	11%	22%	67%
Nadhmotnosť / obezita	55%	76%	81%	86%	25%	26%	75%
Psychomotorické zaostávanie	100%	100%	90%	71%	38%	82%	100%
Oneskorený vývoj reči	91%	94%	63%	43%	70%	100%	75%
Nízky vzrast	36%	0%	13%	29%	88%	58%	50%
Hypogonadizmus	0%	20%	18%	29%	88%	58%	50%
Brachydaktýlia	40%	43%	39%	14%	83%	57%	67%
Očné abnormality	82%	53%	53%	0%	0%	61%	33%
Odlišné symptómy	Kŕče, strabizmus	Kŕče, malformácie CNS	Abnormality lebky, skolióza, kŕče	Makrozómia	SGA, centrálna predčasná puberta, opakované otitídy, prominujúce čelo, skolióza	Kontraktúry kĺbov, defekt predsieňového septa, GER, skolióza	Kŕče

CNS – centrálny nervový systém; GER – gastroezofágový reflux; SGA – deti narodené malé na svoj gestačný vek



Obr. 1: Dynamika výšky a indexu telesnej hmotnosti (BMI) pred začatím a po začatí liečby rastovým hormónom (začiatok liečby rastovým hormónom znázornený vertikálnou šípkou)

a konvergentný strabizmus. V komplexnom neurologickom vyšetrení dominovala centrálna tonusová a koordinačná porucha (globálny axiálny hypotonický syndróm s hypertonusom dolných končatín), EEG vyšetrenie bolo bez špecifických grafoelementov, EMG vyšetrenie bez známkov neurogénnej alebo myogénnej lézie. Vyšetrenie MR mozgu bolo bez patologického nálezu. Dieťa bolo sledované rehabilitačným lekárom pre centrálnu tonusovú a koordinačnú poruchu (vo veku 12 mesiacov bola kineziologicky disharmonicke na úrovni II. trimenonu) a pod dohľadom fyzioterapeuta s ním rodičia pravidelne rehabilitovali. Kardiologicky bol nález hemodynamicky nevýznamného defektu predsieňového septa a foramen ovale apertum. Sonograficky boli brušné orgány v norme, nájdená len hraničná šírka dutého systému ľavej obličky. Za účelom vylúčenia spánkových porúch dýchania aj pre anamnesticky popisovaný stav po apnoickej udalosti s nutnosťou laickej resuscitácie bolo realizované štandardné celonočné polysomnografické (PSG) vyšetrenie v detskom spánkovom laboratóriu. Poruchy dýchania viazané na spánok neboli potvrdené, priemerná saturácia krvi kyslíkom počas spánku v norme, bez hypoventilácie počas spánku, mikroarchitektonika a efektivita spánku mierne porušená.

Kompletné metabolické vyšetrenie bolo bez nálezu špecifickej dedičnej metabolickej poruchy, hormonálny profil a základné biochemické parametre boli opakovane v norme. Kľúčovým vyšetrením bolo genetické vyšetrenie, ktoré dokázalo normálny karyotyp 46, XX a potvrdilo **mikrodelečný syndróm 6q16.1 – 16.3** (delécia postihujúca 14 génov), ktorý predstavuje jednu z foriem Prader-Willi-like syndrómu.

Pri pravidelnom sledovaní dieťaťa bolo zistené zaostávanie v rastových prírastkoch približne od veku 18 mesiacov, súčasne s tým sa postupne zvyšoval index telesnej hmotnosti (Body Mass Index, BMI) nad 90. percentil (obr. 1), pričom hyperfágia nebola prítomná. Vo veku 4 rokov bola telesná výška pacientky 94,9 cm ($-2,1$ SD), IGF-1 bol v dolnom pásme normy (58,2 $\mu\text{g/l}$, normálne hodnoty pre daný vek 48 – 288 $\mu\text{g/l}$). V dvoch stimulačných testoch (inzulínový a glukagónový) bol potvrdený deficit rastového hormónu s maximálnou stimulovanou hodnotou 5,47 ng/ml, odpoveď kortizolémie bola v norme. Dieťa bolo od veku 4,5 rokov nastavené na liečbu rastovým hormónom jedenkrát denne v dávke 0,035 mg/kg/deň s.c. Po začatí liečby rodičia udávali zvýraznenie chrápania, preto bolo znovu realizované kontrolné PSG vyšetrenie. Z hľadiska respirácie boli zachytené ojedinelé hypopnoické udalosti obštrukčného typu sprevádzané

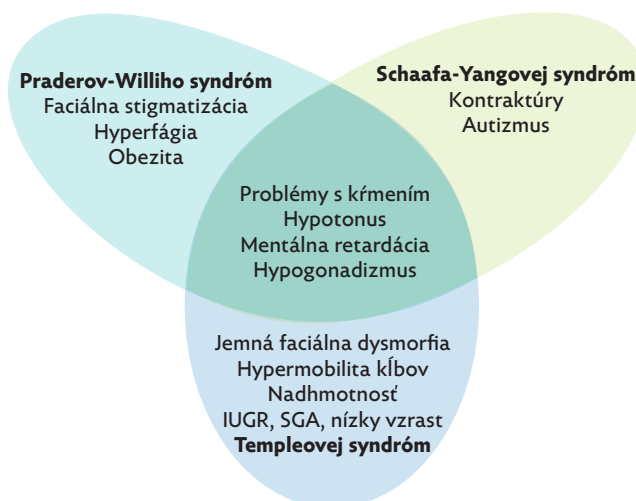
chrápaním, bez závažných desaturácií (s max. o 5%) asociované skôr s prebúdzacou reakciou. Priemerná saturácia krvi kyslíkom počas spánku bola v norme. Obštrukčné spánkové apnoe bolo ľahkého stupňa (apnoe/hypopnoe index 4,1), bez indikácie k neinvazívnej ventilácii a bez kontraindikácie k liečbe rastovým hormónom. Podľa aktuálneho ORL vyšetrenia sú adenoidné vegetácie mierne zväčšené (2. stupňa), ale operačné riešenie zatiaľ nie je indikované, odporučenú má lokálnu liečbu soľnými roztokmi. Vďaka liečbe rastovým hormónom došlo k zlepšeniu rastu aj svalového tonusu, rastové prírastky boli 9,3 cm za 1 rok, vo veku 6 rokov bola jej telesná výška 113,5 cm (–1,3SD) a IGF-1 198,4 µg/l (normálne hodnoty pre daný vek 51 – 302 µg/l). V psychomotorickom vývoji pretrvávajú oneskorenia vo všetkých zložkách (v hrubej motorike pretáčanie od 14 mesiacov, plazenie od 25 mesiacov, samostatný sed od 28 mesiacov, štvornožkovanie a postavenie sa v priestore od 4 rokov, chodenie s oporou od 6 rokov), samostatná chôdza zatiaľ nie je prítomná (aktuálny vek 6,5 rokov). Chodí do predškolského zariadenia, ktoré prispelo k rozvoju reči (prvé plnovýznamové slová okolo 2. roku), aktuálne spája 2 – 3 slová do jednoduchých viet. Pacientka zostáva v sledovaní detským endokrinológom, neurológom, rehabilitačným lekárom a logopédom.

DISKUSIA

Prader-Willi-like syndróm zahŕňa skupinu ochorení, ktoré majú heterogénnu genetickú etiológiu, ale spoločné fenotypové prejavy, ktoré sú v niektorých rysoch podobné pacientom s PWS. Ide najmä o oneskorený psychomotorický vývoj, hypotóniu, obezitu, dysmorfné črty alebo rôzne endokrinopatie (nízky vzrast, hypogonadizmus, dysfunkcie centrálnych hormónov). Geneticky bolo doteraz opísaných niekoľko mikrolečných syndrómov,^(4–6) mutácia *MAGEL2* génu (15q) – syndróm Schaafa-Yangovej^(7,8) alebo chýbanie paternálnej expresie génov na chromozóme 14q32 – syndróm Templeovej⁽⁹⁾ (viz tab. 1). Postihnuté gény kódujú proteíny, ktoré sú dôležité pre adekvátny vývoj mozgu a hypotalamu (napr. *POU3F2*, *MAGEL2*), pre reguláciu príjmu potravy, pocitu hladu a sýtosti (napr. *SIM1*, *MCH2*) a s tým súvisiacou reguláciu hmotnosti, ďalej pre ovplyvnenie psychomotorického vývoja (napr. *ASCC3*), kognitívnych a behaviorálnych funkcií (napr. *MAGEL2*, *POU3F2*) (tab. 2).

Heterogenita skupiny pacientov s Prader Willi-like syndrómom je viditeľná na jednotlivých podtypoch v rámci konkrétnej genetickej etiológie. Napríklad jedinci so syndrómom Schaafa-Yangovej (mutácia *MAGEL2*, 15q) na rozdiel od PWS (porucha imprintingu 15q11-13) nemajú hyperfágiu, avšak majú typické kontraktúry končatín a autizmus.^(7,8) Pre pacientov so syndrómom Templeovej (porucha imprintingu 14q32) býva typická intrauterinná rastová reštrikcia, nízky vzrast a jemná faciálna dysmorfia (vysoké čelo, makrocefália) (obr. 2).^(9,10) Rozdiely v klinickej manifestácii podľa jednotlivých genetických príčin sú uvedené v tab. 1.

Naša pacientka mala diagnostikovanú mikrolečciu v oblasti 6q, pričom v literatúre je s podobnou genetickou poruchou opísaných niekoľko desiatok jedincov.⁽⁶⁾ Dominujúce



Obr. 2: Spoločné a odlišné symptómy Praderova-Williho syndrómu, Schaafa-Yangovej syndrómu a Templeovej syndrómu, upravené podľa^(7,10)

IUGR – intrauterine growth restriction, intrauterinná rastová reštrikcia, SGA – small for gestational age, deti narodené malé na svoj gestačný vek

príznaky sú oneskorený vývoj (90 % pacientov), obezita (81 %), poruchy reči (63 %), poruchy správania (58 %), strabizmus (53 %), hypotonus (49 %), abnormality lebky (napr. brachycefália, makrocefália, mikrocefália). U niektorých pacientov môže byť prítomný nízky vzrast, nedostatok rastového hormónu, hypotyreóza, kryptorchizmus, skolióza, krčče, kardiálne alebo renálne abnormality.

Diagnóza Prader-Willi-like syndróm nie je priamou indikáciou na liečbu rastovým hormónom (na rozdiel od PWS, ktorý je možné liečiť rastovým hormónom od 6 mesiacov).⁽¹¹⁾ Nízky vzrast môže byť prítomný asi u tretiny pacientov s mikrolečiou 6q, preto je vhodné u týchto pacientov realizovať stimulačné testy v diferenciálnej diagnostike možného deficitu rastového hormónu.⁽¹²⁾ Väčšina pacientov

Tab. 2: Funkcia vybraných génov, ktoré sú postihnuté v rámci Prader-Willi-like syndrómov, upravené podľa^(3–6)

Gén	Funkcia
<i>MAGEL2</i> (15q11.2)	Vývoj hypotalamu, neuroendokrinná regulácia, kognitívne a behaviorálne funkcie mozgu
<i>MKRN3</i> (15q11.2)	Regulácia začiatku puberty
<i>POU3F2</i> (6q16.1)	Vývoj mozgu, kognitívne a behaviorálne funkcie
<i>MCH2</i> (6q16.2)	Energetický metabolizmus, regulácia príjmu potravy
<i>SIM1</i> (6q16.3)	Regulácia hmotnosti, vývoj neurónov hypotalamu, pocit sýtosti
<i>ASCC3</i> (6q16.3)	Kognitívne a behaviorálne funkcie
<i>MEG3</i> (14q32.2)	Regulácia rastu
<i>GNB1</i> (1p36.33)	Regulácia vývoja mozgu, kognitívnych funkcií
<i>MZT1L</i> (2p25.3)	Regulácia kognitívnych a behaviorálnych funkcií

s mikrodeléciou 6q sa rodí s normálnou pôrodnou hmotnosťou, hypotrofia bola opísaná len ojedinele u pacientov s rozsiahlejšou deléciou viacerých lokusov. Terapia rastovým hormónom má pozitívny vplyv nielen na rastové prírastky,⁽¹³⁾ ale aj na distribúciu svalového a tukového tkaniva, na zlepšenie svalového tonusu a tým aj hrubej motoriky.

Pacienti s PWS na liečbe rastovým hormónom by mali mať realizované polysomnografické vyšetrenie pred začiatkom liečby, po 3 mesiacoch liečby, po 2 – 3 rokoch liečby a ďalej pri klinických ťažkostiach (chrápanie, zmeny správania, prírastok hmotnosti). Rastový hormón môže viesť k hypertrofii adenotonzilárneho tkaniva a v prípade nálezu závažného obštrukčného spánkového apnoe je liečba rastovým hormónom u týchto pacientov prechodne kontraindikovaná. Po adekvátnej terapii (adenotonzilektómia, nastavenie pacienta na nočnú neinvazívnu ventiláciu a iné) je nutné realizovať kontrolné PSG vyšetrenie a v prípade zlepšeného nálezu môže pacient pokračovať v terapii rastovým hormónom.⁽¹¹⁾ V súčasnosti nie sú jednoznačné odporúčania v manažmente pacientov s Prader-Willi-like syndrómom, avšak pre fenotypovú podobnosť s PWS považujeme za vhodné realizovať PSG vyšetrenie do 6 mesiacov od začiatku liečby rastovým hormónom s následným individuálne zvoleným intervalom kontrol. Komplexný manažment pacientov s Prader-Willi-like syndrómom zahŕňa multidisciplinárny prístup viacerými špecialistami a závisí od konkrétnej symptomatológie, ktorá sa interindividuálne môže významne líšiť.

U časti pacientov môže byť prítomná obezita, pričom pre pozitívne ovplyvnenie telesnej hmotnosti je nutná úzka spolupráca s rodinou, nutričná edukácia už od narodenia

(event. pri stanovení diagnózy), adekvátna pohybová aktivita, prípadne kognitívno-behaviorálna terapia. Liečba hyperfágie je predmetom viacerých štúdií zahŕňajúcich skôr pacientov s PWS ako s Prader-Willi-like syndrómom. Napriek tomu, že podľa prvotných informácií karbetocín (analog oxytocínu) viedol k zníženiu hyperfágie a k zlepšeniu sociálneho správania,⁽¹⁴⁾ Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (Food and Drug Administration, FDA) v roku 2021 registráciu liečiva zamietol, pretože neboli naplnené primárne ciele štúdie. Predmetom štúdií zostávajú ďalšie molekuly ovplyvňujúce oxytocínový alebo melanokortínový systém.^(15,16) Budúcnosťou zostáva génová terapia alebo epigenetická reaktivácia neaktívnych génov.⁽¹⁷⁾

ZÁVER

Prader-Willi-like syndróm ako pomerne nová diagnóza v pediatickej praxi vyžaduje multidisciplinárnu spoluprácu medzi detským endokrinológom, neurológom, ortopedom, pneumológom, somnológom, kardiológom, logopedom, prípadne ďalšími špecialistami. V súčasnosti nie je priamou genetickou indikáciou na liečbu rastovým hormónom, keďže len u časti pacientov môže byť prítomný nízky vzrast. V indikovaných prípadoch je realizované testovanie na možný deficit rastového hormónu. Deti s Prader-Willi-like syndrómom a deficitom rastového hormónu profitujú z liečby rastovým hormónom nielen v zmysle adekvátnych rastových prírastkov, ale aj formovania svalovej hmoty a zlepšenia svalového tonusu, čo prispieva k napredovaniu v psychomotorickom vývoji. |

LITERATÚRA

- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012; 14(1): 10–26.
- Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Willi-like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 21(3): 126–135.
- Juriaans AF, Kerkhof GF, Hokken-Koelega ACS. The spectrum of the Prader-Willi-like phenotype and genotype: a review of the literature. *Endocr Rev* 2022; 43(1): 1–18.
- Jacquin C, Landais E, Poirsier C, et al. 1p36 deletion syndrome: review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A* 2023; 191(2): 445–458.
- Sakaue TA, Obata Y, Fujishima Y, et al. A Japanese patient with a 2p25.3 terminal deletion presented with early-onset obesity, intellectual disability and diabetes mellitus: a case report. *J Diabetes Investig* 2022; 13(2): 391–396.
- Rosenfeld JA, Amrom D, Andermann E, et al. Genotype-phenotype correlation in interstitial 6q deletions: a report of 12 new cases. *Neurogenetics* 2012; 13(1): 31–47.
- Fountain MD, Schaaf CP. Prader-Willi syndrome and Schaaf-Yang syndrome: neurodevelopmental diseases intersecting at the *MAGEL2* gene. *Diseases* 2016; 4(1): 2.
- Schubert T, Schaaf CP. *MAGEL2* (patho)-physiology and Schaaf-Yang syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2025; 67(1): 35–48.
- Juriaans AF, Kerkhof GF, Mahabier EF, et al. Temple syndrome: clinical findings, body composition and cognition in 15 patients. *J Clin Med* 2022 Oct 25; 11(21): 6289.
- Ogawa T, Narusawa H, Nagasaki K, et al. Temple syndrome: comprehensive clinical study in genetically confirmed 60 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; dgae883.
- Deal CL, Tony M, Höybye C, et al.; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(6): E1072–87.
- Plachý L, Maratová K, Veselá K, et al. Současný pohled na diagnostiku deficitu růstového hormonu u dětí a dospívajících. *Ces-slov Pediat* 2023; 78(Suppl.3): 5–10.
- Kodytková A, Toni L, Plachý L, et al. Pubertální růst dětí, které se narodily malé na svůj gestační věk (SGA), s malou výškou v dětství (SGA-SS). Výsledky léčby růstovým hormonem z dat české národní databáze REPAR. *Ces-slov Pediat* 2023; 78(Suppl.3): 30–36.
- Roof E, Deal CL, McCandless SE, et al. Intranasal carbetocin reduces hyperphagia, anxiousness, and distress in Prader-Willi syndrome: CARE-PWS phase 3 trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108(7): 1696–1708.
- Diene G, Angulo M, Hale PM, et al. Liraglutide for weight management in children and adolescents with Prader-Willi syndrome and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 108(1): 4–12.
- Miller JL, Lacroix A, Bird LM, et al. The efficacy, safety, and pharmacology of a ghrelin o-acyltransferase inhibitor for the treatment of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(6): e2373–e2380.
- Wang SE, Xiong Y, Jang MA, et al. Newly developed oral bioavailable EHMT2 inhibitor as a potential epigenetic therapy for Prader-Willi syndrome. *Mol Ther* 2024; 32(8): 2662–2675.