

Генетические исследования у детей с семейной высокорослостью.

В октябрьском номере журнала «The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism» вышла оригинальная статья, авторы которой задались вопросом, нужно ли проводить генетические тестирования детям с семейной высокорослостью.

Дайджест эндокринологии

Семейная высокорослость



JCEM THE JOURNAL
OF CLINICAL
ENDOCRINOLOGY
& METABOLISM



Высокорослость у детей может быть ассоциирована с различными эндокринными проблемами (преждевременное половое развитие, гипертиреоз, гиперсекреция гормона роста, а также с различными генетическими синдромами (синдром Марфана, синдром Сотоса). Дети, не имеющие высокорослых родителей, а также дети с какими-то дополнительными клиническими проявлениями вероятно будут обследованы, а вот дети с семейной формой высокорослости могут оказаться вне фокуса внимания врачей.

В октябре 2024 года опубликована статья чешских исследователей, которые решили установить, насколько часто встречаются генетические причины избыточного роста у детей с семейной высокорослостью.

Детей включали в исследование при условии, что рост детей и родителей был > 2 SD. Для исключения у них гиперпродукции соматотропного гормона (СТГ) всем детям, у которых уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР1) был > 2 SD и/или базальный уровень СТГ был более 1 нг/мл, был проведен продленный оральный глюкозотолерантный тест. Отобранным детям были проведены генетические тесты: исследование кариотипа, MLPA, метод сравнительной геномной гибридизации, секвенирование следующего поколения (786 генов).

Всего отобрали 34 ребенка, среди которых 19 девочек и 15 мальчиков. Медиана возраста детей составила 13.6 лет, медиана роста $+3.1$ SD, роста сидя $+3.1$ SDS, длина тела при рождении $+0.8$ SD, уровень ИФР1 был $+0.7$ SD.

Среднеродительскому росту соответствовал рост 25 детей. Рост детей превышал среднеродительский у 9 пациентов, из них 4 ребенка росли в соответствии с ростом наиболее высокого родителя, а 5 человек превышали его более на $+1$ SD.

У 10 детей из группы не было синдромальных проявлений, ассоциированных с высоким ростом. У 24 детей были дисморфические проявления, но у некоторых эти проявления были слабо выражены. У родителей детей из обследуемой группы не было внешних особенностей за исключением высокорослости.

По итогам исследования генетическая причина высокорослости была выявлена у 11 из 34 детей (32.4%). Это были два ребенка с трисомией (47,XXX, и 47,XYY), один с дупликацией гена *SHOX* и у еще восьми детей найдены моноаллельные патогенные или вероятно патогенные варианты в генах *NSD1* (2 ребенка), *SUZ12* (2 ребенка), *FGFR3*, *CHD8*, *GPC3* and *PPP2R5D*. У трех детей варианты были выявлены *de novo*, то есть не были найдены у их родителей несмотря на то, что высокорослость имела семейный характер. Стоит отметить, что среди детей с обнаруженными патогенными вариантами были дети, рост которых соответствовал среднеродительскому росту.

Дополнительно у восьми детей были найдены гетерозиготные варианты в генах *COL6A2*, *IGF1R*, *FGFR3*, *FGFR1*, *FBN2*, *PTCH1*, *LRP4* и дупликация энхансера гена *SHOX*, но эти варианты были расценены как варианты с неясной клинической значимостью. Таким образом, если суммировать патогенные варианты с вариантами неясной значимости, то изменения были обнаружены у 19/34 (55.9%).

По данным других исследователей среди пациентов с высокорослостью и синдромальными признаками или с когнитивными особенностями процент обнаружения генетической причины заболевания высокий (до 50%), а среди детей с несиндромальной высокорослостью процент был гораздо ниже (20%).

Авторы заявляют о некоторых ограничениях своего исследования, с которыми можно ознакомиться в статье, но тем не менее, такой большой процент генетических

изменений у детей с семейной высокорослостью впечатляет. Возможно, необходимо менять подход к детям с семейной высокорослостью и чаще направлять их на генетические тесты, особенно тех, кто перерастает среднеродительский рост или имеет дисморфические черты. С учетом того, что некоторые причины высокорослости ассоциированы с дополнительными проявлениями (скелетные проблемы или склонность к образованию опухолей), то обнаружение генетической причины высокорослости поможет в подборе программ наблюдения за этими детьми.

Ниже ссылка на исследование, но полный текст статьи недоступен без подписки на журнал.

Источник: Gregorova K, Plachy L, Dusatkova P et al. Genetic Testing of Children With Familial Tall Stature: Is it Worth Doing? J Clin Endocrinol Metab. 2024 Oct 15;109(11):e2009-e2015. doi: 10.1210/clinem/dgae067. URL: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/109/11/e2009/7597598?redirectedFrom=fulltext&login=false>