

Katarzyna T. Ziara¹, Karol Kardas², Mateusz Kubica², Karolina N. Ziara³

¹Klinika Pediatrii, Nefrologii i Endokrynologii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrzu

²Koło STN Kliniki Pediatrii, Nefrologii i Endokrynologii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrzu

³Koło STN Akademii Medycznej w Warszawie

Zespoły genetyczne u dzieci przebiegające z otyłością

Genetic disorders in children with obesity

Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 2007, tom 3, nr 1, s. 19–28

STRESZCZENIE

Zespoły genetyczne, którym towarzyszy otyłość w wieku dziecięcym, występują rzadko. Na potrzebę diagnostyki genetycznej u dziecka otyłego, oprócz wolnego tempa wzrastania, wskazuje występowanie charakterystycznych anomalii fenotypowych, deficytów w zakresie narządów zmysłów (wzrok, słuch), opóźnienie rozwoju psychoruchowego i/lub różnego stopnia upośledzenie umysłowe. Znajomość tych zespołów ułatwia prowadzenie kompleksowej terapii u chorych. Najnowsze badania molekularne pokazują, że schorzenia te są heterogenne pod względem genetycznym.

Celem pracy było przedstawienie klinicznych i genetycznych aspektów najlepiej poznanych i najczęściej występujących zespołów genetycznych przebiegających z otyłością, takich jak: zespół Bardet-Biedl, zespół Cohen, zespół Alström i zespół Prader-Willi.

Słowa kluczowe: otyłość u dzieci, zespół Bardet-Biedl, zespół Cohen, zespół Alström, zespół Prader-Willi

ABSTRACT

Genetic syndromes with obesity in children are very rare. There is a need of genetic diagnostics in obese child when its growth is slow and it has characteristic phenotype anomalies, deficits of sight or hearing, psychomotor retardation and/or mental retardation of different degree. The knowledge of these syndromes enables to

undertake early and complex therapy. Recent molecular studies reveal that such syndromes are genetically heterogenic.

The aim of the paper is to present clinical and genetic aspects of the most known and the most common genetic syndromes with obesity like: Bardet-Biedl syndrome, Cohen syndrome, Alström syndrome and Prader-Willi syndrome.

Key words: obesity in children, Bardet-Biedl syndrome, Cohen syndrome, Alström syndrome, Prader-Willi syndrome

Wstęp

Otyłość może być objawem wielu schorzeń metabolicznych i hormonalnych.

U dzieci klasyfikacja zaburzeń, prowadzących do otyłości, obejmuje:

- „klasyczne” zaburzenia endokrynne (niedoczynność tarczycy, nadczynność kory nadnerczy, niedobór hormonu wzrostu, rzekomą niedoczynność przytarczyc);
- zespoły genetyczne z otyłością;
- zaburzenia sekrecji insuliny;
- zaburzenia wydzielania leptyny;
- inne zaburzenia mechanizmów odpowiadających za równowagę energetyczną organizmu (tab. 1) [1].

Zespoły genetyczne, którym towarzyszy otyłość rozpoczynająca się już w wieku dziecięcym, występują rzadko. Warto jednak o nich pamiętać, ponieważ prawidłowo postawiona diagnoza we wczesnym dzieciństwie, może w znacznej mierze ułatwić prowadzenie kompleksowej terapii u tych chorych [2].

Adres do korespondencji: dr med. Katarzyna Ziara
Klinika Pediatrii, Nefrologii i Endokrynologii Dziecięcej
Śląskiej Akademii Medycznej
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
tel.: (032) 37 04 281, faks: (032) 271 87 01
e-mail: endo_dz_zabrze@wp.pl
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 30.01.2007 Przyjęto do druku: 20.02.2007

Tabela 1. Klasyfikacja zaburzeń prowadzących do otyłości u dzieci według Lustig i wsp. [1]

„Klasyczne” zaburzenia endokrynne (z towarzyszącym niskim wzrostem):

- niedoczynność tarczycy: pierwotna/wtórna
- nadczynność kory nadnerczy:
 - gruczolak/rak nadnerczy,
 - drobnoguzkowa hiperplazja nadnerczy,
 - guz przysadki wydzielający ACTH,
 - guz wydzielający ektopowo ACTH,
 - egzogenna podaż glukokortykoidów,
- niedobór hormonu wzrostu
- rzekoma niedoczynność przytarczyc:
 - osteodystrofia Albrighta,
 - rzekomo-rzekoma niedoczynność przytarczyc,

Zespoły genetyczne (w większości z towarzyszącym upośledzeniem umysłowym):

- zespół Prader-Willi,
- zespół Bardet-Biedl,
- zespół Börjeson-Forsman-Lehmann,
- zespół Carpenter,
- zespół Cohen,
- zespół Alström (bez upośledzenia umysłowego),

Zaburzenia sekrecji/działania insuliny:

- hipersekrecja insuliny (z otyłością podwzgórzową),
- oporność insulinowa,
- niedobór prohormonu konwertazy-1,

Zaburzenia sekrecji/działania leptyny:

- niedobór leptyny,
- niedobór receptora leptyny,
- oporność receptora na leptynę,

Inne zaburzenia mechanizmów odpowiadających za równowagę energetyczną:

- mutacja POMC — proopiomelanokortyny,
- mutacje MC3 R i MC4 R — receptora 3 i 4 melanokortyny,
- mutacja SIM1 — *single-minded*, *Drosophila*, homolog of, 1,
- mutacja PPAR γ 2,
- mutacja receptora β 3-adrenergicznego

W przeciwieństwie do otyłości „prostej” zespołem genetycznym z otyłością zwykle towarzyszą zaburzenia wzrastania. Na potrzebę diagnostyki genetycznej u dziecka otyłego, oprócz wolnego tempa wzrastania wskazuje występowanie charakterystycznych anomalii fenotypowych, deficytów w zakresie narządów zmysłów (wzrok, słuch), opóźnienie rozwoju psychoruchowego i/lub różnego stopnia upośledzenie umysłowe [2]. Celem pracy było przedstawienie klinicznych i genetycznych aspektów najlepiej poznanych zespołów genetycznych przebiegających z otyłością.

Pod względem mechanizmów przyczynowych zespoły genetyczne z otyłością można podzielić na 3 kategorie:

1. Zespoły monogenowe

Zespoły monogenowe są spowodowane mutacjami pojedynczego genu. Otyłość w przypadku tych zespołów jest jednym z głównych objawów klinicznych. Wśród tych zaburzeń wyróżnia się między innymi: zespół Bardet-Biedl, zespół Cohen, zespół Alström, zespół Börjeson-Forsman-Lehmann [2].

2. Anomalie chromosomowe

Niektórym aberracjom chromosomowym towarzyszy otyłość jako objaw niespecyficzny. Przykładem jest zespół Downa lub zespół Turnera. Z kolei w innych, otyłość występuje stale i jest objawem wiodącym. Tak bywa w przypadku trisomii chromosomu X i delecji 2q37 odpowiedzialnej za fenotyp osteodystrofii Albrighta z opóźnieniem rozwoju umysłowego i nieprawidłową strukturą białka G [2].

3. Anomalie piętnowania rodzicielskiego

Genem ulegającym piętnowaniu rodzicielskiemu jest gen, którego ekspresja zależy od przekazującego go rodzica. Niektóre geny przekazywane przez matkę bądź przez ojca są nieaktywne. Piętnowanie jest spowodowane różną metylacją pewnych partii genomu podczas mejozy żeńskiej czy męskiej. Aktywny gen ulega hipometylacji, nieaktywny gen — hipermetylacji, a następnie stan metylacji pozostaje stabilny. Interesujące, że pewna liczba genów lub regionów genów podlegająca piętnowaniu może odgrywać rolę w procesach wzrostu, ale też mieć wpływ na ujawnienie niektórych patologii. Przykładem jest zespół Prader-Willi przebiegający z otyłością, którego przyczyną są nieprawidłowości w obrębie regionu chromosomu 15, podlegającego piętnowaniu rodzicielskiemu [2].

Zespół Bardet-Biedl (BBS, *Bardet-Biedl syndrome*) występuje z częstością około 1/175 000 osób w krajach Europy Zachodniej [3], a w niektórych izolowanych populacjach na przykład wśród izraelskich Beduinów i mieszkańców Puerto Rico częściej, bo nieco poniżej 1/100 000 osób [4, 5]. Uważa się, że wśród innych klasycznych zespołów genetycznych prowadzących do otyłości u dzieci, BBS należy do jednych z częstszych zespołów, którym towarzyszy zwyrodnienie barwnikowe siatkówki [6].

Zespół Bardet-Biedl po raz pierwszy przedstawił Bardet w 1920 roku [7], a następnie — niezależnie — Biedl w 1922 roku [8], choć zespół jest utożsamiany nadal z wcześniej opisywanym, występującym rzadziej

niż BBS, zespołem Laurence-Moon (LMS, *Laurence-Moon syndrome*) [9]. Niektórzy niesłusznie używają nazwy zespół Laurence-Moon-Biedl lub Laurence-Moon-Bardet-Biedl, ponieważ są to dwa różne schorzenia. Zespół Laurence-Moon obejmuje: degenerację siatkówki, hipogonadyzm, opóźnienie rozwoju psychoruchowego i paraplegię spastyczną. Nie występuje w nim otyłość i polidaktylia [2, 5]. Natomiast w skład zespołu BBS wchodzi: otyłość, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (retinopatia pigmentowa), polidaktylia, opóźnienie rozwoju umysłowego, hipogonadyzm i wady nerek [2, 5, 6]. Chorzy z BBS mogą mieć też wrodzone wady serca i już we wczesnym okresie życia są podatni na zachorowania na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze [10, 11].

Otyłość w zespole Bardet-Biedl jest stałym objawem. Pojawia się we wczesnym dzieciństwie i towarzyszą jej zaburzenia wzrastania. Otyłość ta jest trudna do leczenia. Na ogół terapia dietetyczna jest mało skuteczna i często występują powikłania, na przykład cukrzyca typu 2 [2].

Stalym objawem tego zespołu jest też retinopatia. Jest to mieszana dystrofia siatkówki, dotycząca zarówno czopków, jak i pręcików. Pierwsze symptomy tych zaburzeń pojawiają się około 5.–6. roku życia. Z powodu postępującej utraty funkcji pręcików dochodzi do zmniejszenia pola widzenia i utraty widzenia w nocy, a zaburzenie czynności czopków prowadzi do zmniejszenia ostrości widzenia. Anomalie na dnie oka ujawniają się później. U około 15% chorych są zauważalne między 5. a 10. rokiem życia. Inne objawy oczne obserwowane w BBS to: krótkowzroczność u 75% chorych, astygmatyzm, oczopląs, jaskra i zaćma tylnej torebki. Progresja zmian jest różna u poszczególnych chorych, ale prognoza co do zachowania widzenia jest bardzo ostrożna. W wieku 20 lat około 75% chorych zostaje inwalidami z powodu upośledzenia wzroku [2].

Opóźnienie rozwoju psychicznego jest w BBS różne, często zmienne. Zdarzają się pacjenci z prawidłowym intelektem. Na ogół jednak, nawet chorzy mają spowolnienie procesów myślowych i trudności w integracji, zwłaszcza w środowisku szkolnym. Wymagają oni szczególnej troski i wsparcia pedagogicznego i psychologicznego [2].

Wady nerek są w zespole BBS objawem bardzo częstym. Są one różne, ale najczęściej występują zaburzenia funkcji kanalików nerkowych, upośledzenie zagęszczania i zakwaszania moczu, co może prowadzić do rozwoju niewydolności nerek. U około 60% chorych obserwuje się nadciśnienie tętnicze, wymagające stałego leczenia [2].

U 60% chorych z BBS występuje polidaktylia pozaośiowa, która może dotyczyć wszystkich 4 kończyn.

Niekiedy towarzyszą jej inne malformacje kończyn [2, 5, 6].

Cechą charakterystyczną zespołu Bardet-Biedl jest też hipogonadyzm. U chłopców stwierdza się opóźnienie rozwoju płciowego, hipogenitalizm, a w wieku dorosłym — bezpłodność. U dziewcząt może występować atrezja pochwy i zaburzenia miesiączkowania [2].

Zespół Bardet-Biedl dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. Jest schorzeniem heterogennym pod względem genetycznym [2, 5, 6, 12, 13]. Niewiele było wiadomo o przyczynach BBS, dopóki nie zbadano genów i *loci* u Beduinów arabskich. Wzrost częstości spokrewnienia tej populacji skutkował zwiększeniem częstości występowania chorób recesywnych, w tym BBS [5]. Sheffield, a wcześniej inni autorzy [5, 14–18] zidentyfikowali u chorych z BBS 8 *loci* w następujących chromosomach: 11q13 (BBS1), 16q21 (BBS2), 3p (BBS3), 15q22.3-q23 (BBS4), 2q31 (BBS5), 20p12 (BBS6), 4p (BBS7) i 14q32 (BBS8). Dodatkowo znaleziono też w 1 chromosomie pericentryczną inwersję (p36.3; q23) związaną z fenotypem BBS u wielu członków jednej licznej rodziny [19].

Do tej pory nie wiadomo, jaka jest funkcja genów BBS i w jaki sposób wpływają na patogenezę zespołu Bardet-Biedl. Wszystkie te geny wykazują ekspresję we wczesnym okresie rozwoju zarodkowego, a następnie w tkankach dorosłego człowieka. Kodują białka, których czynność nie jest jeszcze poznana. Według Ansley i wsp. [18] gen BBS8 może odgrywać rolę w funkcji rzęsek. Wykazali oni, że u podstawy ciała rzęskowego oka wykrywa się białko BBS8 i inne białka BBS, mogące prawdopodobnie wpływać na czynność rzęsek.

Analiza genetyczna rodzin pacjentów z BBS dowodzi, że u chorych nie ma korelacji fenotypu z genotypem [5, 6, 12]. Tylko u 33 chorych (26%), pochodzących z 27 badanych rodzin potwierdzono znane wcześniej mutacje genów BBS. Inni autorzy znajdowali te mutacje u 22,3–56,5% chorych z BBS [20, 21]. Najczęstszą mutacją okazała się mutacja M390R zlokalizowana na eksonie 12 BBS1 [6, 20, 21]. Występuje ona u około 40% chorych mieszkających w Ameryce Północnej i w Europie [2, 5]. Inne mutacje BBS1 (np. E54PX) opisali Hichri i wsp. u chorych w rodzinie francuskiej [6]. Poza tym wykryto mutacje punktowe w obrębie genu BBS4 oraz prawdopodobne mutacje BBS6 (I339V i T237A) i BBS7. Zmutowany gen BBS6 (MKS) odkrywano też w zespole Mc Kusiek-Kaufman, cechującym się występowaniem pozaosiowej polidaktylii, hydrometrocolpos i wrodzonymi wadami serca [5, 6].

Niektórzy sugerują, że za genetyczną etiologię zespołu Bardet-Biedl mogą odpowiadać mutacje w obrębie innego, nowo odkrytego genu MGC1203, którego *locus* już poznano [12].

Według Katsanis i wsp. [22, 23] dziedziczenie zespołu Bardet-Biedl odchodzi od klasycznego dziedziczenia autosomalno-recesywnego. U niektórych pacjentów obserwowano trzy zmutowane allele w dwóch różnych genach (trójalleliczny model dziedziczenia).

Zespół Cohen (CS, *Cohen syndrome*) jest rzadko występującym zespołem genetycznym. Dotychczas nie oszacowano częstości występowania tego schorzenia.

Pierwszego opisu CS dokonał Cohen i wsp. [24] w 1973 roku u trójki dzieci, w tym u dwójki rodzeństwa, u których występowały charakterystyczne cechy dysmorficzne twarzy, opóźnienie rozwoju psychicznego, hipotonia w okresie niemowlęcym, nadmierna wiotkość stawów, otyłość we wczesnym dzieciństwie i anomalie narządu wzroku: zwyrodnienie siatkówki i małowocze ze szczelinami tęczówki. W 1984 roku Norio i wsp. [25], opisując 29 fińskich pacjentów, rozszerzyli charakterystykę zespołu Cohena o następne objawy kliniczne, takie jak: mikrocefalia, krótkowzroczność i neutropenia. Do 2002 roku w piśmiennictwie światowym ukazały się opisy dalszych 100 przypadków tego zespołu, w tym 35 pacjentów z Finlandii [26, 27]. Fenotyp fińskich pacjentów z CS wykazuje większą jednorodność obrazu klinicznego, niż pacjentów pochodzących z innych krajów [26, 28]. Na podstawie badań przeprowadzonych w grupie 33 pacjentów pochodzących spoza Finlandii Chandler i wsp. [28] twierdzą, że zespół Cohena może sprawiać duże trudności diagnostyczne w związku z różnorodnością cech klinicznych. Nakreślili oni specyficzny fenotyp u pacjentów nie-fińskich. Zaproponowali też nowe kryteria diagnostyczne zespołu Cohena (tab. 2). Według nich, aby rozpoznać CS wystarczy stwierdzić co najmniej dwa duże kryteria (tab. 2). Gdyby obligatoryjnie brać pod uwagę konieczność występowania wszystkich wymienionych cech zespołu, to tylko u 24% chorych można by postawić prawidłową diagnozę [28]. Tłumaczą to między innymi tym, że zwyrodnienie barwnikowe siatkówki jest rzadko potwierdzane badaniem okulistycznym poniżej 5. roku życia, gdyż rodzice nie są świadomi istnienia zaburzeń widzenia u dziecka w tak wczesnym wieku. Inne cechy takie, jak małowocze i neutropenie notowano u chorych z CS o wiele częściej tylko w Wielkiej Brytanii. Z kolei w Izraelu aż u 39 pacjentów z zespołem Cohena, wywodzących się z 32 rodzin żydowskich oprócz typowych cech, jak: opóźnienie rozwoju umysłowego, hipotonia i dysmorfia twarzy obserwowano dodatkowo wysoki wzrost i duży, przekraczający 97. percentyl, obwód głowy [29]. Kondo i wsp. [30] dyskutują, czy nie uznać tego podtypu CS za „typ żydowski” zespołu Cohena.

Większość chorych z CS rodzi się z małą masą ciała, z prawidłowej ciąży. W okresie noworodkowym

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne zespołu Cohena według Chandler i wsp. [28]

Główne kryteria:

1. Opóźnienie umysłowe niepostępujące, niezgrabność motoryczna i mikrocefalia
2. Typowe cechy twarzy: falisty kształt szpar powiekowych, krótka rynienka wargowa, duże siekacze przednie, grube włosy, krzaczaste brwi i niska linia owłosienia na szyi
3. Hipotonia w wieku dziecięcym i nadmierna wiotkość stawów
4. Dystrofia pigmentowa siatkówki i naczyńówki oka oraz krótkowzroczność od około 5. roku życia
5. Okresy izolowanej neutropenii (liczba neutrofilów $< 2 \times 10^9/l$)

Małe kryteria:

1. Wczesny początek i postępująca krótkowzroczność
2. Mikrocefalia
3. Otyłość tułowiowa ze szczupłymi kończynami
4. Nadmierna wiotkość stawów.

występują często trudności z przyjmowaniem pokarmu i hipotonia mięśniowa, co powoduje, że rodzice już w pierwszym roku życia są bardziej skoncentrowani w opiece nad dzieckiem. Rozwój psychoruchowy jest opóźniony, w wyniku między innymi obniżonego napięcia mięśniowego, niezgrabności ruchowej i nadmiernej wiotkości stawów rąk, stóp i kolan. W starszym wieku występuje skłonność do skrzywienia kręgosłupa, najczęściej kifoskoliozy. Często jest też znacznie opóźniony rozwój mowy, ale część chorych potrafi nawiązać kontakt słowny od około 8. roku życia. Wszyscy wymagają specjalnego nauczania z powodu znacznych trudności z nauką. Dużym utrudnieniem w nauce jest też postępująca krótkowzroczność i retinopatia pigmentowa, prowadząca do inwalidztwa wzrokowego [28]. U około 82% pacjentów z CS podczas pierwszych 5 lat życia rozwija się zez lub wady refrakcji. Natomiast u około 63% pacjentów przebadanych przez Chandler i wsp. miało dużą krótkowzroczność (zakres $-0,25$ do $-18,0$; śr. -8 dioptrii, a ponadto u wszystkich obserwowano progresywnie postępujące zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, wykryte przed 5. rokiem życia [31]. U 85% pacjentów stwierdzali niedowidzenie o zmroku, zmniejszenie ostrości wzroku i obwodowe ograniczenie pola widzenia, wtórne do retinopatii barwnikowej. Większość badanych była inwalidami wzrokowymi, a 35% było dotkniętych częściową utratą wzroku lub ślepotą. Dlatego autorzy ci postulują, aby w przypadku stwierdzenia wymienionych zaburzeń okulistycznych chorego kierować do diagnostyki genetycznej w kierunku zespołu Cohena [31].

Otyłość jest obserwowana u większości chorych z CS w wieku dziecięcym od około 8.–10. roku życia. Rozkład tkanki tłuszczowej jest największy na tułowi, brzuchu i twarzy. Kończyny są na ogół szczupłe. Palce rąk są długie, szczupłe, wrzecionowate, zwężające się na końcach [2, 28]. Rozwój wtórnych cech płciowych bywa na ogół opóźniony. Jednak wbrew poprzednim przekonaniom otyłość nie zawsze towarzyszy temu schorzeniu [28].

Dziedziczenie zespołu Cohena jest autosomalne recesywne [2, 28, 32]. Gen COH1 odpowiedzialny za ten zespół, z *locus* na ramieniu długim chromosomu 8 (8q22-q23) zidentyfikowano w 2003 roku [33]. Funkcja COH1 i białek kodowanych przez ten gen nie jest znana, ale homologiczna budowa z białkiem VPS13 *Saccharomyces cerevisiae* sugeruje jego rolę w wewnątrzkomórkowym transporcie białkowym [26]. Identyfikacja genu pozwoliła na rozszerzenie klinicznych kryteriów diagnostycznych CS oraz przyczyniła się do wyodrębnienia grupy pacjentów z prawdziwym zespołem Cohena i *Cohen-like syndrome* [26]. Kolehmainen i wsp. [26] u 76% chorych z prawdziwym CS spośród 37 badanych, wykazali 22 różne mutacje w obrębie genu COH1, w tym 3 mutacje znane wcześniej: c.3348_3349 del CT; c.8472 Ga A; c.6420_6421 del GA [26, 33]. U 8 z nich stwierdzili dwa zaburzenia homozygotyczne, u 9 — dwa heterozygotyczne, a u pozostałych badanych — pojedyncze zaburzenie sekwencji nukleotydów w tym regionie. To badanie dostarczyło podstaw laboratoryjnych do prowadzenia przesiewowego badania genetycznego w zespole Cohena [26]. Większa jednorodność objawów klinicznych u pacjentów fińskich może wynikać ze zwiększonej u nich częstości mutacji c.3348_3349 del CT [32].

Aktualnie badania są ukierunkowane na poszukiwanie korelacji genotyp–fenotyp. Jednak dotychczas nie znaleziono zależności między specyficznymi mutacjami a ekspresją objawów klinicznych i ciężkością przebiegu CS [32].

Zespół Alströma (ALMS) opisali po raz pierwszy w 1959 roku Alström i wsp. [34]. Jest to rzadko rozpoznane schorzenie, a dokładna częstość występowania nie jest znana. Według niektórych autorów [35, 36] ustalenie rozpoznania ALMS bywa trudne ze względu na dużą różnorodność objawów klinicznych oraz podobieństwo do innych zespołów genetycznych, przebiegających z otyłością. Postawienie prawidłowej diagnozy może utrudniać też fakt istnienia łagodnych, niepełnoobjawowych form ALMS oraz fakt, że nawet w obrębie jednej rodziny początek pojawienia się objawów klinicznych, manifestacja i ciężkość przebiegu schorzenia może być zróżnicowana [37, 38].

W przypadku tego zespołu, w odróżnieniu od innych chorób genetycznych przebiegających z otyłością, nie stwierdza się upośledzenia umysłowego. Występują natomiast zaburzenia dotyczące narządów zmysłów: wzroku i słuchu, co prowadzi do inwalidzstwa. Typowe cechy ALMS, opisane początkowo przez Alströma i wsp., to: retinopatia pigmentowa, głuchota, otyłość, cukrzyca typu 2 i nefropatia [34]. Zespołowi ALMS towarzyszyć mogą zmiany metaboliczne i endokrynne. Oprócz cukrzycy u tych pacjentów opisano: niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm z ginekomastią, niskorosłość spowodowaną niedoborem hormonu wzrostu, hiperurykemię i hiperlipidemię [35, 39].

Wady narządu wzroku polegają na mieszanej dystrofii czopków i pręcików. Rozwijają się we wczesnym dzieciństwie i prowadzą do poważnego inwalidzstwa, często już w okresie młodzieńczym [2]. Jednym z pierwszych objawów ocznych może być oczopląs i światłowstręt. U niektórych obserwuje się zaćmę podtorebkową [35].

Niedosłuch typu odbiorczego pojawia się też wczesnie, bo około 5.–8. roku życia i postępuje progresywnie, prowadząc od niewielkiego deficytu słuchu do głuchoty w okresie dojrzewania [2, 38].

Otyłość rozpoczyna się w okresie dzieciństwa, jest na ogół umiarkowana, dotyczy głównie tułowia. Towarzyszy jej wzmożony apetyt i jest trudna do kontroli przez dietę. Ma tendencję do ustępowania po 20. roku życia. Wiek kostny jest z reguły przyspieszony, ale nie ma akceleracji wzrostu. Wzrost pozostaje często niski [2, 39].

Nietolerancja glukozy jest spostrzegana już w okresie dojrzewania i prowadzi do rozwoju cukrzycy typu 2. Stwierdza się wtórne zaburzenia metaboliczne, hiperinsulinizm z typowymi zmianami skórnymi (*acanthosis nigricans*) i insulinoopornością, hipertriglicydemię, podwyższone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, skłonność do miażdżycy i zakrzepów naczyniowych oraz dysfunkcję wątroby z jej stłuszczeniem [37, 40, 41]. Obserwuje się też nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatię rozstrzeniową, która ma tendencję do samoistnego ustępowania [35, 36, 38, 39].

Stałym objawem zespołu Alströma jest postępująca przewlekła nefropatia śródmiąższowa, rozpoczynająca się początkowo anomaliami cewkowymi, prowadząc do terminalnej niewydolności nerek w 3.–4. dekadzie życia [2, 36].

Mogą się również pojawić zaburzenia kostno-stawowe, takie jak: skrzywienie kręgosłupa (kifoza i skolioza), przerost kości (*hyperostosis frontalis interna*) oraz dystonia mięśniowa [35].

Odnotowuje się próby leczenia ALMS hormonem wzrostu, ale głównie w celu poprawy kontroli metabolicznej [41].

Zespół Alströma jest schorzeniem dziedzicznym autosomalnie recesywnie [2, 37, 38, 40, 42]. Według niektórych autorów [36, 43] ALMS jest homogeny genetycznie. Gen ALMS1 odpowiedzialny za to schorzenie jest zlokalizowany na ramieniu krótkim chromosomu 2 (2p12-13) [37]. Przypuszcza się, że produkt białkowy genu ALMS1 może odgrywać rolę w transporcie wewnątrzkomórkowym, ale jeszcze nie poznano jego biologicznej funkcji [42]. Ostatnio na modelu zwierzęcym prowadzi się badania wpływu znanych mutacji ALMS1 na regulację apetytu, zaburzenia metaboliczne i płodność. Gryzanie z taką mutacją wykazują znamienne wzrost wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), bez przyrostu długości ciała, wzrost nietolerancji glukozy i insulinooporności, rozwój cukrzycy typu 2 i hipercholesterolemię [42].

Zespół Prader-Willi (PWS, *Prader-Willi syndrome*) jest najbardziej powszechnym zaburzeniem genetycznym przebiegającym z otyłością. Rozpowszechnienie ocenia się w przybliżeniu na 1/25 000 urodzeń [44]. Uważa się, że wiele osób z PWS nie jest zdiagnozowanych, zwłaszcza we wczesnym dzieciństwie, z uwagi na relatywnie niespecyficzne objawy kliniczne i często subtelne cechy dysmorfii twarzy, co może zaniżać ocenę częstości występowania. Według ostatnich badań może ona wynosić nawet na 1/10 000–1/15 000 urodzeń. Choroba dotyczy obu płci i ludzi każdej rasy [2, 44].

Typowy fenotyp zespołu Prader-Willi przedstawili po raz pierwszy autorzy: Prader, Labahrt i Willi w 1956 roku [45]. Do objawów zespołu zaliczyli: otyłość spowodowaną nadmiernym łaknieniem, niski wzrost, hipotonię mięśniową, opóźnienie rozwoju umysłowego, wnetrostwo i cechy dysmorficzne twarzy. W 1981 roku Holm zaproponował kryteria diagnostyczne PWS, a w 1993 roku opracował je w formie konsensusu (tab. 3) [46, 47]. W 2001 roku inni autorzy [48] poddali analizie czułość poszczególnych cech fenotypowych PWS u chorych, z potwierdzonym genetycznie zespołem. Zaproponowali kryteria wskazujące, u których osób, w zależności od wieku, istnieje konieczność wykonania badania DNA w kierunku zespołu Prader-Willi (tab. 4). Typowe objawy PWS mogą pojawiać się w różnym okresie życia. Postulują oni, aby przesiewowo wykonywać badanie genetyczne także w przypadkach dyskretnie zaznaczonych cech zespołu [48].

Otyłość jest charakterystycznym objawem PWS, występuje u około 90% chorych [49]. Pojawia się na ogół w 2. roku życia, z reguły jest duża i narasta z wiekiem. Trudno poddaje się leczeniu dietetycznemu, nie ma też do tej pory skutecznego leczenia farmakologicznego. Otyłość wiąże się z nadmiernym łaknieniem,

obniżonym poczuciem sytości i nieprawidłowymi zachowaniami żywieniowymi, między innymi obsesyjną potrzebą gromadzenia i konsumpcji jedzenia [2, 44, 48]. Patogeneza hiperfagii jest nie do końca poznana. Badania sugerują, że przyczyną może być obserwowany u tych chorych znamienny wzrost stężenia hormonów oreksygenicznych, na przykład greliny w porównaniu z osobami zdrowymi [49]. Próby leczenia somatostatyną nie przynosiły spodziewanego efektu zmniejszenia poboru pokarmu u pacjentów z PWS, mimo obniżenia stężenia greliny do wartości obserwowanych u osób zdrowych [50]. Autorzy ci wnioskują, że hiperfagię może nasilać w tym przypadku nie tylko hipergrelinemia, ale też zmniejszenie anoreksygenicznych hormonów jelitowych przez somatostatynę.

Interesujące, że chorzy z zespołem Prader-Willi mimo dużej otyłości, mają mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego w porównaniu z osobami z otyłością prostą. Może się to wiązać z mniejszą zawartością tkanki tłuszczowej i wyższym stężeniem adiponektyny u pacjentów z PWS [51]. Chorzy ci mają jednak, podobnie jak otyli, zwiększone ryzyko zaburzeń naczyniowo-sercowych, o czym może świadczyć znamienne wyższe stężenie białka C-reaktywnego w porównaniu z osobami zdrowymi [52].

U większości pacjentów z PWS stwierdza się niski wzrost i opóźnienie rozwoju płciowego, co wynika z dysfunkcji podwzgórza, obniżonego wydzielania hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) i gonadotropin. Terapia za pomocą hormonu wzrostu jest wskazana u tych chorych nie tylko z powodu niedoboru GH, ale przede wszystkim z uwagi na poprawę parametrów metabolicznych, zwiększenie beztłuszczowej masy ciała i gęstości mineralnej kości oraz poprawę ogólnej sprawności fizycznej [53].

Zespół Prader-Willi występuje sporadycznie [49]. Geny odpowiedzialne za jego występowanie w warunkach prawidłowych ulegają napiętnowaniu (inaktywacji) na chromosomie pochodzącym od matki. Brak ojcowskiej kopii regionu 15q11q13 zawierającego te geny, prowadzi do powstania PWS. Analiza genetyczna wskazuje na różne mechanizmy zaburzeń [2, 44, 48, 49]. W 70–75% przypadków przyczyną jest delecja tego regionu na ojcowskim chromosomie 15. U około 20–25% osób stwierdza się matczyną disomię chromosomu 15, spowodowaną nierozłączaniem się homologicznych chromosomów 15 w podziale mejotycznym u matki. U 2–5% chorych przyczyną tkwi w mutacji imprintingowej przekazanej na chromosomie ojcowskim (mikrodelecja występująca w centrum piętnowania rodzicielskiego, w proksymalnej części regionu 15q11q13).

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne zespołu Prader-Willi według Holm i wsp. [46]

Główne kryteria	Małe kryteria	Objawy pomocnicze
<ol style="list-style-type: none"> Hipotonia centralna u noworodka i niemowlęcia, z zaburzeniami ssania, stopniowo ustępujące z wiekiem Problemy z karmieniem w okresie niemowlęcym z koniecznością stosowania specjalnych technik karmienia i słaby przyrost masy ciała/zaburzenie rozwoju somatycznego Nadmierny lub szybki przyrost masy ciała między 1.–6. rokiem życia (powyżej 2 kanałów centylowych) Charakterystyczne cechy twarzy: dolichocephalia w niemowlęctwie, wąska twarz lub zmniejszony wymiar dwuskroniowy, oczy o kształcie migdałowatym, małe usta z wąską górną wargą, opadnięte w dół kąćki ust (wymagane 3 lub więcej cech) Hipogonadyzm — z objawami zależnymi od wieku: <ul style="list-style-type: none"> — hipoplazja narządów płciowych (chłopcy: hipoplazja moszny, wnętrostwo, małe prącie/lub jądra (< 5. centyla w stosunku do wieku); dziewczęta: brak lub hipoplazja warg sromowych mniejszych i/lub tektaczki — opóźnienie lub niecałkowite dojrzewanie płciowe z opóźnieniem rozwoju cech płciowych po 16. roku życia (chłopcy: małe gonady, słaby rozwój owłosienia twarzy i ciała, brak mutacji; dziewczęta: amenorrhea/oligomenorrhea po 16. roku życia) Opóźnienie ogólnego rozwoju u dziecka poniżej 6. roku życia; upośledzenie umysłowe łagodne do umiarkowanego lub trudności w nauce u starszych dzieci Nadmierne spożywanie jedzenia/obsesja na punkcie jedzenia Delecja 15q11-13 w badaniu wysokiej rozdzielczości lub zaburzenia w regionie chromosomalnym typowym dla PWS, w tym matczyzna disomia; rozpoznawane badaniem cytogenetycznym lub innymi metodami genetyki molekularnej 	<ol style="list-style-type: none"> Zmniejszona ruchliwość w okresie płodowym, noworodkowym i niemowlęcym lub słaby krzyk, nadmierna senność (cechy ustępujące z wiekiem) Charakterystyczne zaburzenia zachowania: gwałtowne wybuchy złości, śmiechu zachowania obsesyjno-przymusowe; tendencja do zaprzeczania, nieustępliwości, uporu, manipulacji, kradzieży, uporczywe trwanie przy swoich racjach, kłamiwość (5 lub więcej) Zaburzenia snu i/lub oddychania w czasie snu (napady nocnych bezdechów) Niski wzrost do 15. roku życia (jeśli niedobór hormonu wzrostu — wskazane leczenie) Zmniejszona pigmentacja skóry — jasna skóra i włosy w porównaniu z innymi członkami rodziny Małe dłonie (< 25. centyla) i/lub stopy (< 10. centyla) dla wieku wzrostowego Wąskie dłonie z prostym brzegiem łokciowym dłoni Wady wzroku (esotropia, myopia) Gęsta, lepka ślina zasychająca w kąciakach ust Zaburzenia w artykulacji mowy Skubanie i kłucie skóry 	<ol style="list-style-type: none"> Podwyższony próg bólowy (zmniejszone odczuwanie bólu) Obniżona „skłonność” do wymiotów Zaburzenia termoregulacji w niemowlęctwie lub zmieniona wrażliwość na temperaturę u starszego dziecka i u dorosłego Skolioza i/lub kifoza kręgosłupa Wczesne adrenarache Niezwykła zdolność do układania puzzli Prawidłowe wyniki badań nerwowo-mięśniowych (EMG, <i>electromyography</i>)

Interpretacja:

Duże kryterium = 1 pkt; małe kryterium = 1 pkt

Objawy pomocnicze nie są punktowane, ale jeśli są, to wzrasta pewność rozpoznania PWS

Aby postawić pewne rozpoznanie kliniczne PWS liczba punktów powinna wynosić:

Dziecko < 3. rz.: 5 pkt (co najmniej 4 pkt z dużych kryteriów)

Dziecko > 3. rz. i dorosły: 8 pkt (5 pkt z dużych kryteriów) lub więcej pkt z całej skali

Z uwagi na złożony sposób dziedziczenia, w każdym przypadku podejrzenia zespołu Prader-Willi konieczne należy wykonać szczegółowe badania genetyczne z wykorzystaniem metod molekularnych (FISH, *fluorescence in situ hybridization*, analizy metylacji, sondy mikrosatelitarnej). Rodzina dziecka z PWS powin-

na pozostawać pod opieką Poradni Genetycznej, z uwagi na ryzyko urodzenia następnego dziecka z tym zespołem, sięgające 0–50%, zależnie od defektu [44].

Podsumowanie najbardziej charakterystycznych i wspólnych cech, występujących w wyżej opisanych zespołach genetycznych u dzieci, zamieszczono w tabeli 5.

Tabela 4. Sugerowane nowe kryteria rozpoznania PWS według Gunay-Aygun, wskazujące na konieczność szybkiej diagnostyki genetycznej [47]

Oceniany wiek	Cechy wskazujące na konieczność zalecenia badań genetycznych
do 2. rż.	1. Hipotonia z zaburzeniami ssania
2.–6. rż.	1. Hipotonia z zaburzeniami ssania w wywiadzie 2. Opóźnienie globalnego rozwoju
6.–12. rż.	1. Hipotonia z zaburzeniami ssania w wywiadzie (czasem przetrwała hipotonia) 2. Opóźnienie globalnego rozwoju 3. Nadmierne łaknienie (hiperfagia; obsesja na punkcie jedzenia) z otyłością typu centralnego, niepoddająca się kontroli
> 12. rż.	1. Zaburzenia procesów poznawczych; zwykle umiarkowane upośledzenie umysłowe 2. Nadmierne łaknienie (hiperfagia; obsesja na punkcie jedzenia) z otyłością typu centralnego, niepoddająca się kontroli 3. Hipogonadyzm podwzgórzowy i/lub typowe problemy zachowania (w tym zaburzenia nastroju i cechy obsesyjno-kompulsywne)

Tabela 5. Wspólne cechy omawianych zespołów genetycznych u dzieci

Zespoły genetyczne	Bardet-Biedl	Cohen	Alström	Prader-Willi
Otyłość	+	+ nie zawsze	+	+
Niski wzrost	+	+ nie zawsze	+	+
Upośledzenie umysłowe	+	+	–	+
Hipotonia w wieku niemowlęcym	–	+	–	+
Wady wzroku	+	+	+	–
Wady słuchu	Retinopatia –	Retinopatia –	Retinopatia + Gluchota	–
Wady układu kostno-stawowego	Polidaktylia	Nadmierna wiotkość stawów Kifoza Skolioza	Kifoza Skolioza	Kifoza Skolioza
Wady nerek	Zaburzenia zagęszczania i zakwaszania moczu → niewydolność nerek	–	Anomalie cewkowe → niewydolność nerek	–
Hipogonadyzm	+	–	+	+
Inne cechy charakterystyczne		Neutropenia	Hiperinsulinizm Stłuszczenie wątroby Kardiomiopatia rozstrzeniowa	Zmniejszona pigmentacja skóry Zaburzenia zachowania Bezdech senny

Piśmiennictwo

1. Lustig R.H., Preeyasombat C., Velazquez-Mieyer P.A.: Childhood obesity. W: Pescovitz O.H., Eugster E.A. (red.). *Pediatric Endocrinology. Mechanisms, Manifestations and Management*. Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer Company, Philadelphia 2004; 682–705.
2. Bonneau D., Moncla A., Amati P., Poles C., Lacombe D.: Les syndromes genetiques avec obesite. *Mt. Endocrinol.* 2000; 2: 56–63.
3. Klein D., Amman F.: The syndrome of Laurence-Moon-Biedl and allied diseases in Switzerland: clinical, genetic and epidemiological studies. *J. Neurol. Sci.* 1969; 9: 479–513.
4. Farag T.I., Teebi A.S.: High incidence of Bardet-Biedl syndrome among the Bedouin [letter] *Clin. Genet.* 1989; 36: 463–465.
5. Sheffield V.C.: Use of isolated populations in the study of a human obesity syndrome, the Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr. Res.* 2004; 55: 908–911.
6. Hichri H., Stoetzel C., Laurier V. i wsp.: Testing for triallelism: analysis of six BBS genes in Bardet-Biedl syndrome family cohort. *Eur. J. Hum. Genet.* 2005; 13: 607–616.
7. Bardet G.: Sur un syndrome d'obesite infantile avec polydactylie et retinite pigmentaire (contribution a l'etude des formes cliniques de l'obesite hypophysaire). *Thesis. Paris.* 1920; Note Nr 479.
8. Biedl A.: Ein Geschisterpaar mit adipo-genitaler Dystrophie. *Dtsch. Med. Wschr.* 1922; 48: 1630.
9. Laurence J.Z., Moon R.C.: Four cases of retinitis pigmentosa occurring in the same family and accompanied by general imperfection of development. *Ophthalmol. Rev.* 1866; 2: 32–41.
10. Green J.S., Parfrey P.S., Harnett J.D. i wsp.: The cardinal manifestations at Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 1002–1009.
11. Elbedour K., Kucker N., Zalstein E., Barki Y., Carmi R.: Cardiac abnormalities in the Bardet-Biedl syndrome: echocardiographic studies of 22 patients. *Am. J. Med. Genet.* 1994; 52: 164–169.
12. Badano J.L., Leitch C.C., Ansley S.J. i wsp.: Dissection of epistasis in oligogenic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2006; 439: 326–330.
13. Nishimura D.Y., Swiderski R.E., Searby C.C. i wsp.: Comparative genomics and gene expression analysis identifies BBS9, a new Bardet-Biedl syndrome gene. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77: 1021–1033.
14. Kwitek-Black A.E., Carmi R., Duyk G.M. i wsp.: Linkage of Bardet-Biedl syndrome to chromosome 16q and evidence for non-allelic genetic heterogeneity. *Nat. Genet.* 1993; 5: 392–396.
15. Leppert M., Baird L., Anderson K.L., Otterud B., Lupski J.R., Lewis R.A.: Bardet-Biedl syndrome is linked to DNA markers on chromosome 11q and is genetically heterogeneous. *Nat. Genet.* 1994; 7: 108–112.
16. Carmi R., Rokhlina T., Kwitek-Black A.E. i wsp.: Use of a DNA pooling strategy to identify a human obesity syndrome locus on chromosome 15. *Mol. Genet.* 1995; 4: 9–13.
17. Badano J.L., Ansley S.J., Leitch C.C., Lewis R.A., Lupski J.R., Katsanis N.: Identification of a novel Bardet-Biedl syndrome protein, BBS7, that shares structural features with BBS1 and BBS2. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 650–658.
18. Ansley S.J., Badano J.L., Blacque O.E. i wsp.: Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. *Nature* 2003; 425: 628–633.
19. Tayel S.M., Al-Naggar R.L., Krishna Murthy D.S., Naguib K.K., Al-Awadi S.A.: Familial pericentric inversion of chromosome 1 (p36.3q23) and Bardet-Biedl syndrome. *J. Med. Genet.* 1999; 36: 418–419.
20. Mykytyn K., Nishimura D.Y., Searby C.C. i wsp.: Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (BBS1). *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 29–37.
21. Beales P.L., Badano J.L., Ross A.J. i wsp.: Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet-Biedl syndrom. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1187–1199.
22. Katsanis N., Ansley S.J., Badano J.L. i wsp.: Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a mendelian recessive disorder. *Science* 2001; 293: 2256–2259.
23. Katsanis N.: The oligenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: R65–R71.
24. Cohen M.M. Jr, Hall B.D., Smith D.W. i wsp.: A new syndrome with hypotonia, obesity, mental deficiency and facial, oral, ocular and limb anomalies. *J. Pediatr.* 1973; 83: 280–284.
25. Norio R., Raitta C., Lindahl E.: Further delineation of the Cohen syndrome; report on chorioretinal dystrophy, leukopenia and consanguinity. *Clin. Genet.* 1984; 25: 1–14.
26. Kolehmainen J., Wilkinson R., Lehesjoki E. i wsp.: Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75: 122–127.
27. Kivittie-Kallio S., Norio R.: Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 102: 125–135.
28. Chandler K.E., Kidd A., Al-Gazali L. i wsp.: Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J. Med. Genet.* 2003; 40: 233–241.
29. Sack J., Friedman E.: The Cohen syndrome in Israel. *Isr. J. Med. Sci.* 1986; 22: 766–770.
30. Kondo I., Nagataki S., Miyagi N.: The Cohen syndrome: does mottled retina separate a Finnish and Jewish type? *Am. J. Med. Genet.* 1990; 37: 109–113.
31. Chandler K.E., Biswas S., Lloyd I.C., Parry N., Clayton-Smith J., Black G.C.: The ophtalmic findings in Cohen syndrome. *Brith. J. Ophthal.* 2002; 86: 1395–1398.
32. Hennies H.C., Rauch A., Seifert W. i wsp.: Allelic heterogeneity in the COH1 gene explains clinical variability in Cohen syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 75: 138–145.
33. Kolehmainen J., Black G.C., Saarinen A. i wsp.: Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 1359–1369.
34. Alström C.H., Hallgren B., Nilsson L.B., Asander H.: Retinal degeneration combined with mobesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness. A specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* 1959; 34 (supl. 129): 1–35.
35. Maffei P., Munno V., Marshall J.D., Scandellari C., Siculo N.: The Alström syndrome: is it rare or unknown disease? *Ann. Ital. Med. Int.* 2002; 17: 221–228.
36. Deeble V.J., Roberts E., Jackson A., Lench N., Karbani G., Woods C.G.: The continuing failure to recognize Alström syndrome and further evidence of genetic homogeneity. *J. Med. Genet.* 2000; 37: 219–220.
37. Iannello S., Bosco P., Camuto M., Cavaleri A., Milazzo P., Belfiore F.: A mild form of Alström disease associated with metabolic syndrome and very high fasting serum free fatty acids: two cases diagnosed in adult age. *Am. J. Med. Sci.* 2004; 327: 284–288.
38. Hoffman J.D., Jacobson Z., Young T.L., Marshall J.D., Kaplan P.: Familial variable expression of dilated cardiomyopathy in Alström syndrome: a report of four sibs. *Am. J. Med. Genet. A.* 2005; 135: 96–98.
39. Collin G.B., Marshall J.D., Ikeda A. i wsp.: Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat. Genet.* 2002; 31: 74–78.
40. Hung Y.J., Jeng C., Pei D., Chou P.I., Wu D.A.: Alström syndrome in two siblings. *J. Formos. Med. Assoc.* 2001; 100: 45–49.
41. Tai T.S., Lin S.Y., Sheu W.H.: Metabolic effects of growth hormone therapy in an Alström syndrome patient. *Horm. Res.* 2003; 60: 297–301.
42. Arsov T., Silva D.G., O'Bryan M.K., Sainsbury A. i wsp.: Fat aussie-a new Alström syndrome mouse showing a critical role for ALMS1 in obesity, diabetes, and spermatogenesis. *Mol. Endocrinol.* 2006; 20: 1610–1622.
43. Zumsteg U., Muller P.Y., Miserez A.: Alström syndrome: confirmation of linkage to chromosome 2p12-13 and phenotypic heterogeneity in three affected sibs. *J. Med. Genet.* 2000; 37: 8–11.
44. Wattendorf D.J., Usaf M.M., Muenke M.: Prader-Willi syndrome. *Am. Fam. Physician.* 2005; 72: 827–830.
45. Prader A., Labahrt A., Willi H.: Ein syndrome von adipositas, kleinwuchs, kryptokidismus und oligophrenie nach myotonieartigem zustand im neugeborenenalter. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1956; 186: 1260–1261.
46. Holm V.A.: The diagnosis of Prader-Willi syndrome. W: Holm V.A., Sulzbacher S., Pipes P.L. (red.). *The Prader-*

- Willi Syndrome. Baltimore, MD: University Park Press 1981: 27–36.
47. Holm V.A., Cassidy S.B., Butler M.G. i wsp.: Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993; 91: 398–402.
48. Gunay-Aygun M., Schwartz S., Heeger S., O'Riordan M.A., Cassidy S.B.: The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: 92–103.
49. DelParigi A., Tschop M., Heiman M.L. i wsp.: High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 5461–5464.
50. Tan T.M., Vanderpump M., Khoo B., Patterson M., Ghatei M.A., Goldstone A.P.: Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4162–4165.
51. Kennedy L., Bittel D.C., Kibiryeveva N., Kalra S.P., Torto R., Butler M.G.: Circulating adiponectin levels, body composition and obesity-related variables in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Int. J. Obes.* 2006; 30: 382–387.
52. Butler M.G., Bittel D.C., Kibiryeveva N., Garg U.: C-reactive protein levels in subjects with Prader-Willi syndrome and obesity. *Genet. Med.* 2006; 8: 243–248.
53. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Allen D.B.: Benefits of long-term GH therapy in Prader-Willi syndrome: a 4-year study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 1581–1585.