

Milyen szép magas ez a gyerek!

Dr. Bertalan Rita Ágnes Ph.D.

Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika, Tűzoltó utcai részleg



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769



Magasnövés

Testmagasság: a kornak és nemnek megfelelően 97 percentil felett

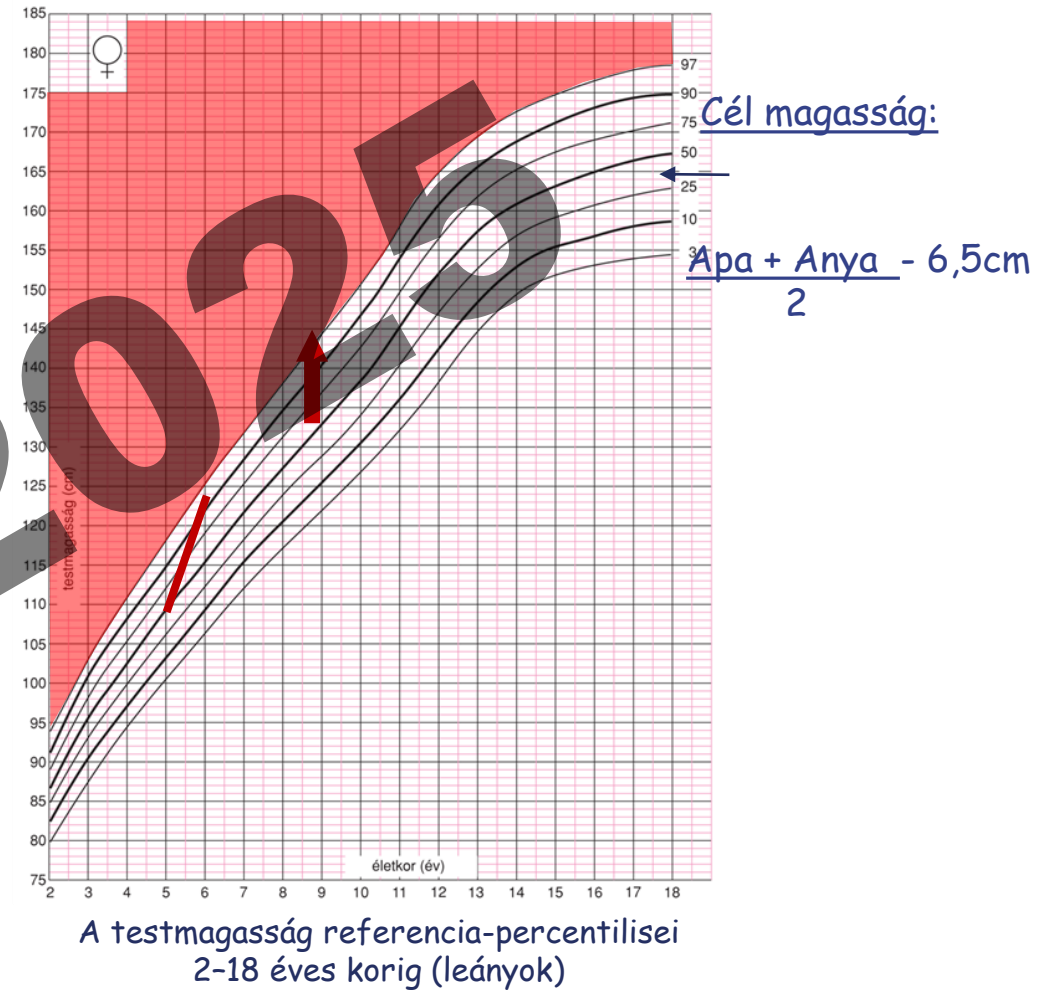
Testmagasság: a szülői prediktív testmagasság felett két percentilis csatornával

Növekedési ütem: egy év alatt két percentilis csatornát lép át

Életkornak és nemnek megfelelő testmagasság $> +2.0$ SDS

Testmagasság szülői prediktív testmagasság $> +2.0$ SDS

Növekedési ütem felgyorsul $> +1.0$ SDS/év



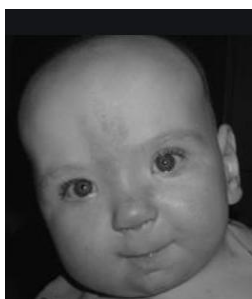
Fontos: etnikai eredet (megfelelő táblázat, percentilis görbe használata)

Magasnövés kivizsgálásának algoritmus



Arányos/Proporcionált testalkatú magasnövesséssel járó szindrómák

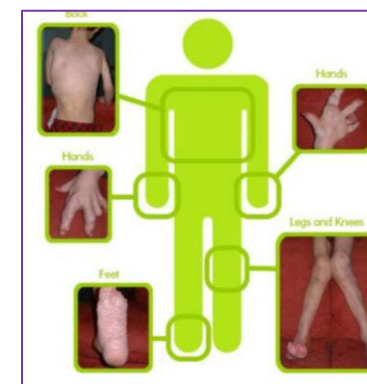
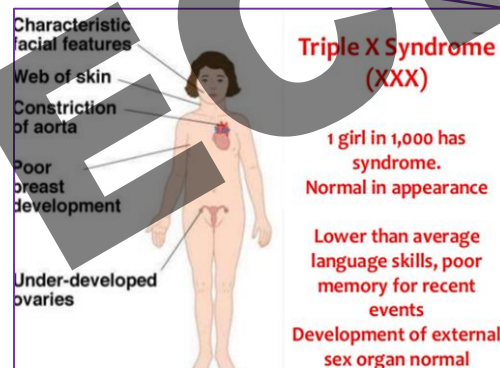
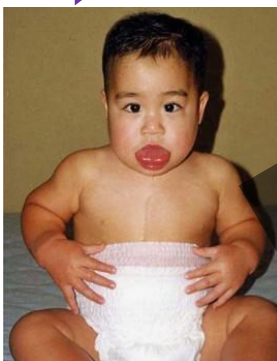
Szindróma	Prenatális túlnövekedés	
Sotos	Igen	Macrocephalia, kiemelkedő homlok, lefelé hajló mandula vágású szemek, enyhe hipertelorizmus, tanulási nehézségek
Weaver	Igen	Macrocephalia, széles homlok, nagy fülek, hipertelorizmus, hypotonia, laza bőr, kiemelkedő széles filtrum és mikrognathia, camptodactylia
Fragile X	Nem	Hosszú és keskeny arc, kiálló fülek, flexibilis ujjak, hypotonia és makroorchidizmus, értelmi fogyatékoság
Simpson-Golabi-Behmel	Igen	Durva arcvonások, makroglossia, rövid és széles kezek és lábak diszplasztikus körmökkel, újszülöttkori hypoglykaemia, pectus excavatum, posztaxiális polydaktilia és számfeletti emlő bimbó. A daganatok fokozott kockázata. A mentális fejlődés gyakran normális.

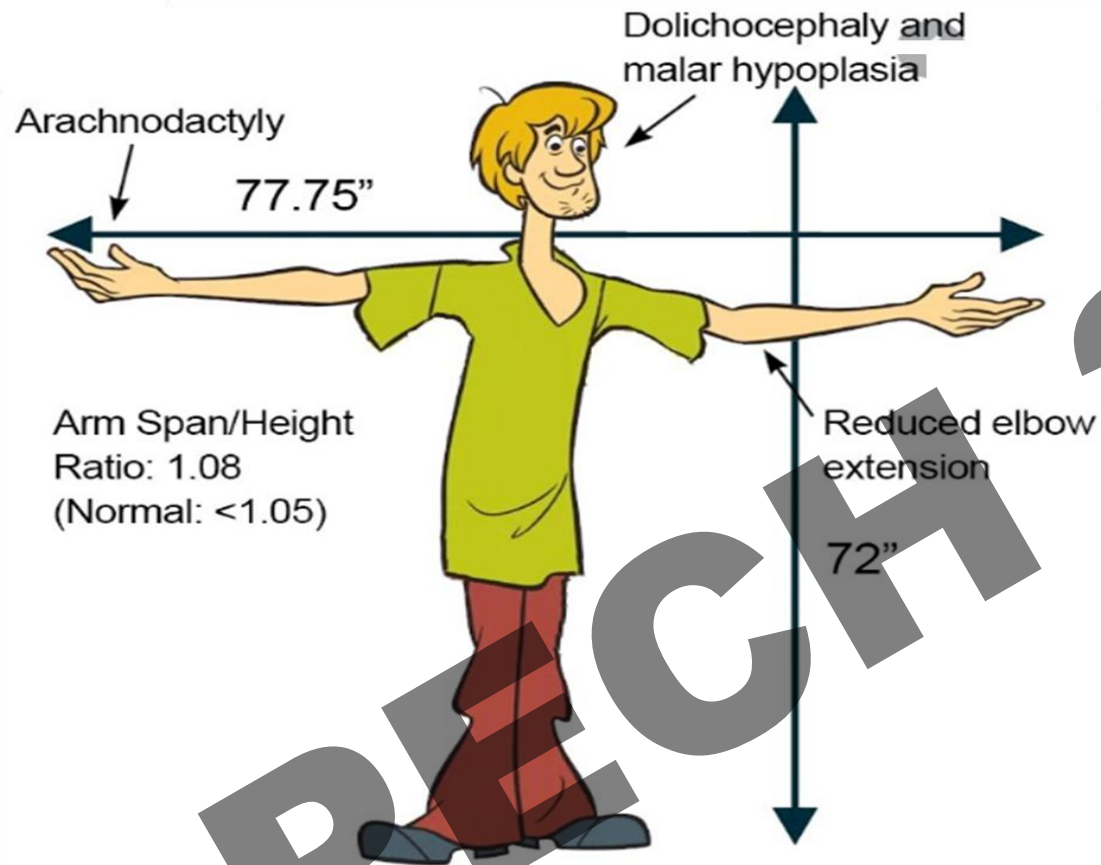


Aránytalan/diszproporcionált testalkatú magasnövésssel járó szindrómák



Szindróma	Prenatális túlnövekedés	
Marfan	Nem	Laza ízületek, hosszú végtagok keskeny kezek, karcsú ujjak. Szív- és szemészeti rendellenességek. Normál intelligencia.
Homocisztinúria	Nem	Marfan fenotípus. Tanulási nehézségek. Nagyobb rizikó thromboemboliára.
Klinefelter	Nem	Aránytalanul hosszú végtagok, serdülés elhúzódása. Enyhe tanulási nehézségek
Beckwith-Wiedemann	Igen	Makroszómia, hemihypertrophia, makroglossia, hasi fal defektus, újszülöttkori hypoglykaemia. A daganatok fokozott kockázata.
Triple X	Nem	Clinodactylia és epicanthus. Petefészek ill vese eltérések. Intelligencia a normál tartományon belül
Proteus	Igen	Macrocephalia, érrendszeri rendellenességek, nagy kezek és lábak makrodactylia. Normál pszichomotoros fejlődés





Shaggy-nek lehet, hogy Marfan szindrómája van?

Marfan-szindróma



Csontok, ízületek, izmok:

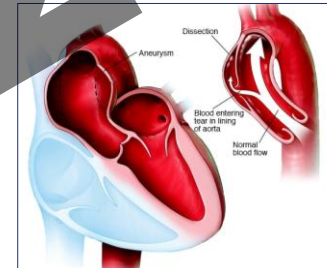
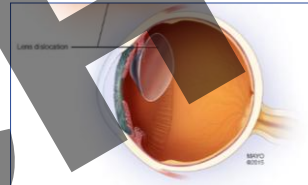
- magas, vékony alkat, hosszú lábak, karok és ujjak (arachnodactylia)
- scoliosis (gerincferdülés)
- kiálló vagy bemélyedő szegycsont
- hajlékony ízületek, lúdtalp
- izmok fejletlensége főleg a végtagokon
- laza cutis

Szív és az érrendszer: aorta dilatáció (aorta disszekció)

Szem: a szemlencse rendellenességei

Más szervek:

- striák (bőrcsíkok)
- spontán pneumothorax



4 points



4 points



1 point



1 point



1 point



1 point



2 points



2 points

In the absence of family history:

- (1) Ao (Z ≥ 2) AND EL=MFS
- (2) Ao (Z ≥ 2) AND FBN1=MFS
- (3) Ao (Z ≥ 2) AND Syst (≥ 7 pts)=MFS
- (4) EL AND FBN1 with known Ao=MFS

EL with or without Syst AND with a FBN1 not known with Ao or no FBN1=ELS
Ao (Z < 2) AND Syst (≥ 5 with at least one skeletal feature) without EL=MASS
MVP AND Ao (Z < 2) AND Syst (< 5) without EL=MVPS

In the presence of family history:

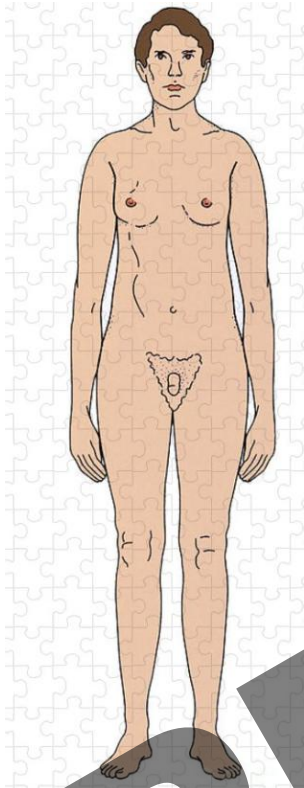
- (5) EL AND FH of MFS (as defined above)=MFS
- (6) Syst (≥ 7 pts) AND FH of MFS (as defined above)=MFS
- (7) Ao (Z ≥ 2 above 20 years old, ≥ 3 below 20 years) + FH of MFS=MFS

Ao = aortic diameter at the sinuses of valsalva above indicated Z-score or aortic root dissection; EL = ectopia lentis; ELS = ectopia lentis syndrome; FBN1 = fibrillin-1 mutation, FH = family history; MASS = mitral valve prolapse, borderline (Z < 2) aortic root dilatation, striae, skeletal findings phenotype; MFS = Marfan syndrome; MVPS = mitral valve prolapse syndrome; Syst = systemic score; Z = Z-score. Source: Loeys et al., 2010. * Reproduced with permission from BMJ Publishing Group © 2010.

Revizionált Ghent Kritériumok



Klinefelter-szindróma



Karyotípus: 47,XXY leggyakoribb

Prevalencia: 1:800

Öröklődés: sporadikus

Serdülés (későn) elindul, DE nem fejeződik be

Herék maximum 12 ml-esek

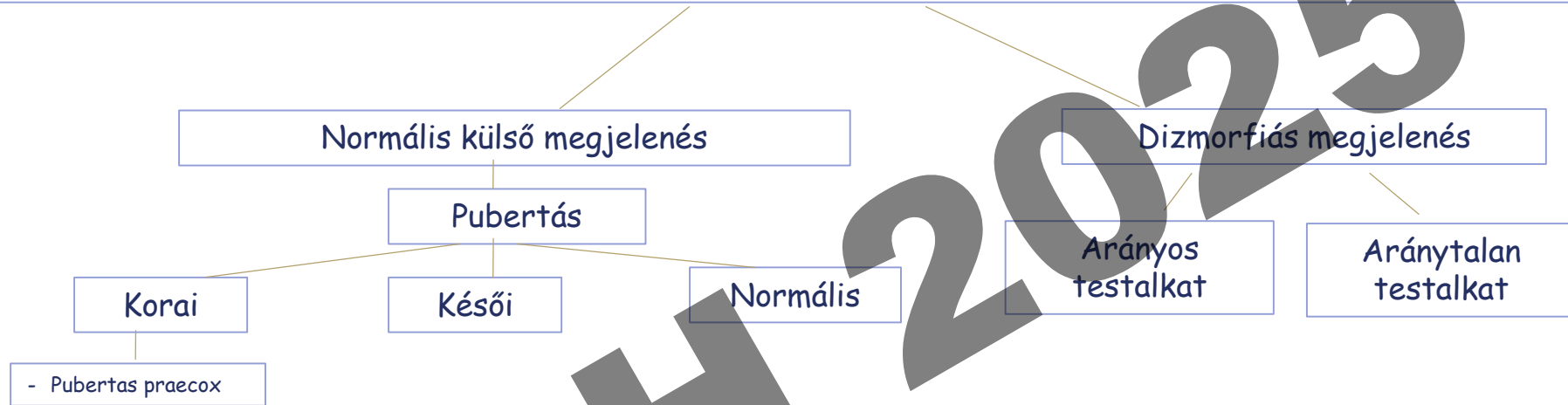
Magasabb termetűek: hosszú karok, lábak

Nőies alkatúak, szélesebb csípő

Gynecomastia

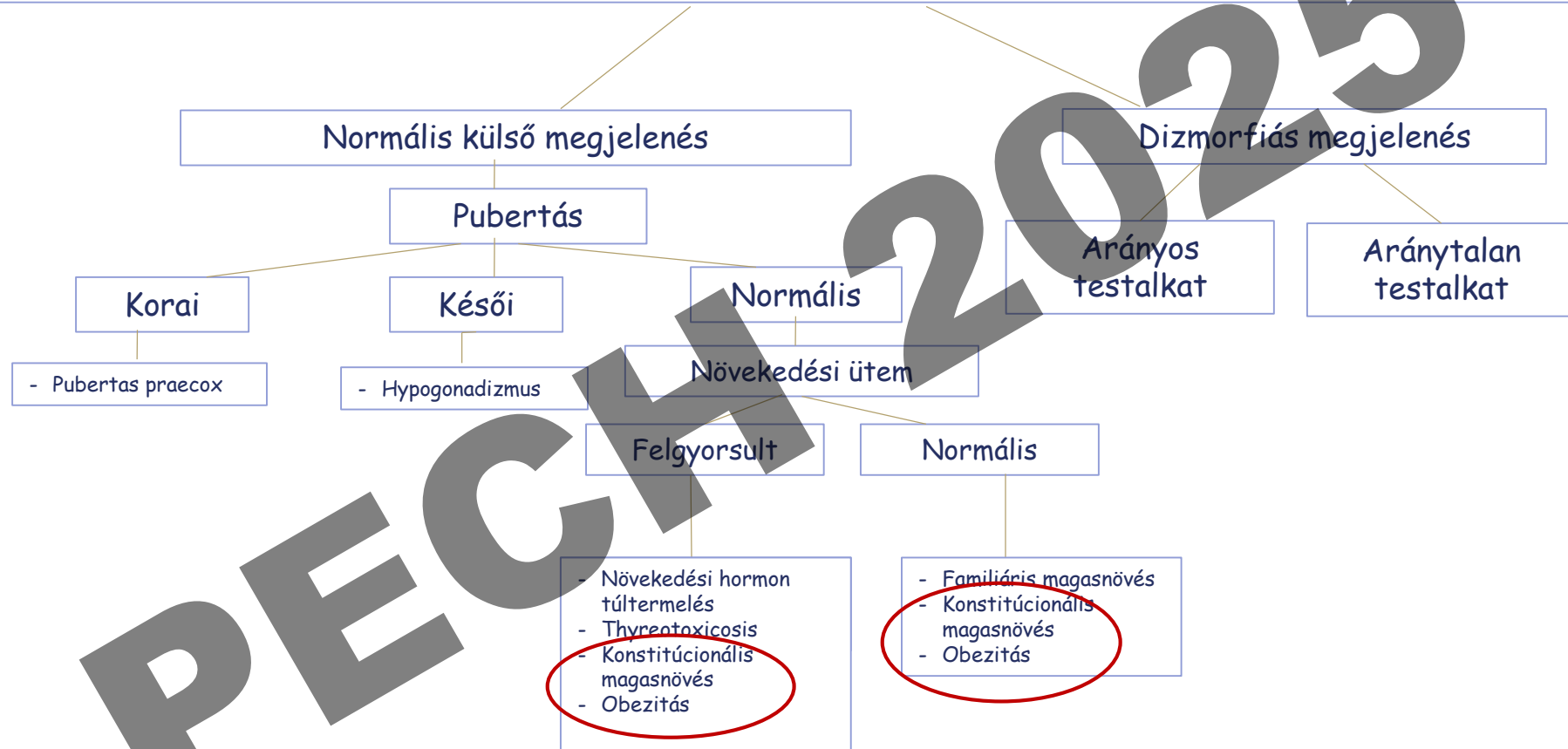
Magasnövés kivizsgálásának algoritmus

TM > 97 pc vagy TM szülői prediktív csatorna felett 2 pc csatornával vagy Növekedési sebesség > 2 pc csatorna

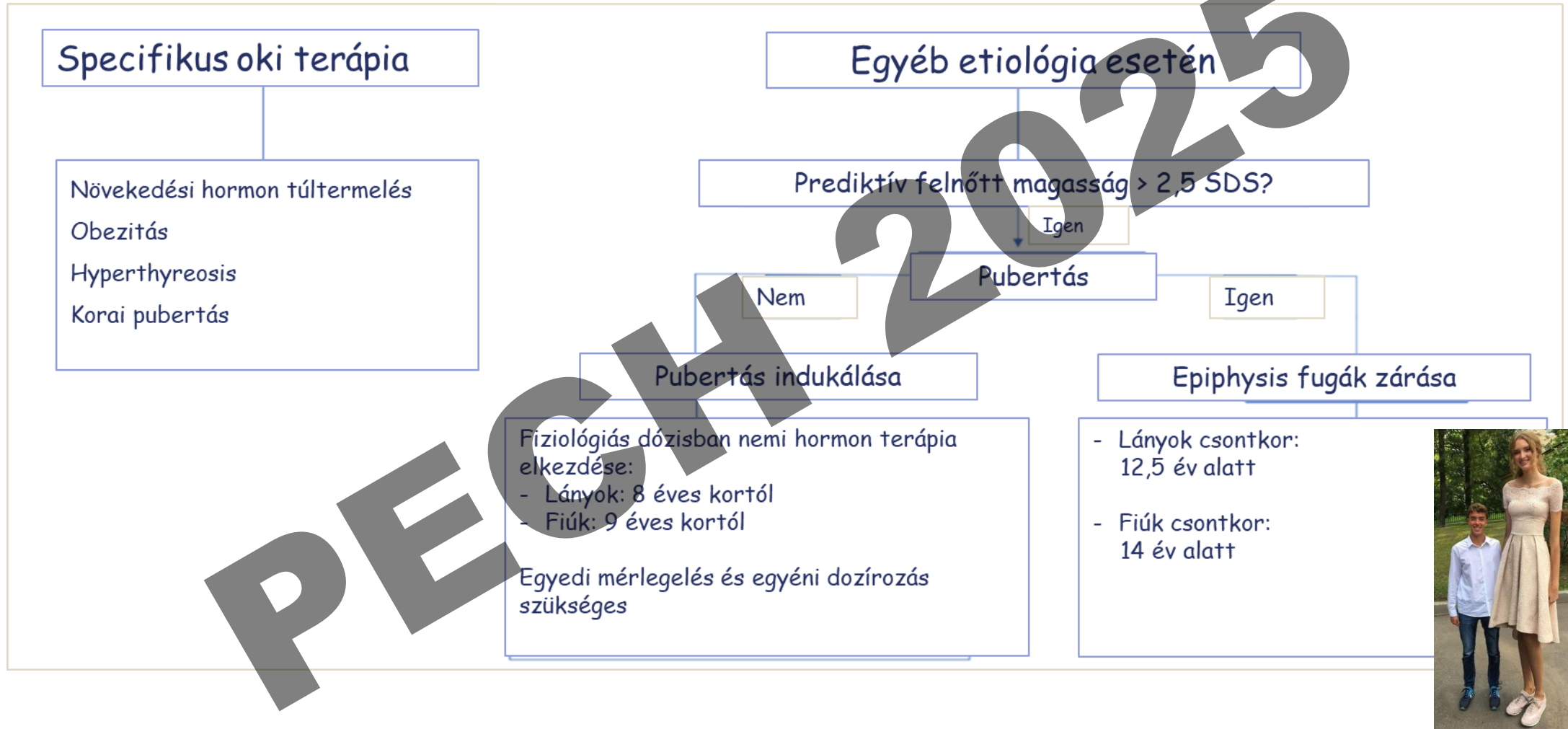


Magasnövés kivizsgálásának algoritmus

TM > 97 pc vagy TM szülői prediktív csatorna felett 2 pc csatornával vagy Növekedési sebesség > 2 pc csatorna



Magasnövés lehetséges terápiái



Esetbemutató

Születési súly 3500 gr (+ 0.8 SDS)
hossz 55 cm (+ 2.3 SDS)

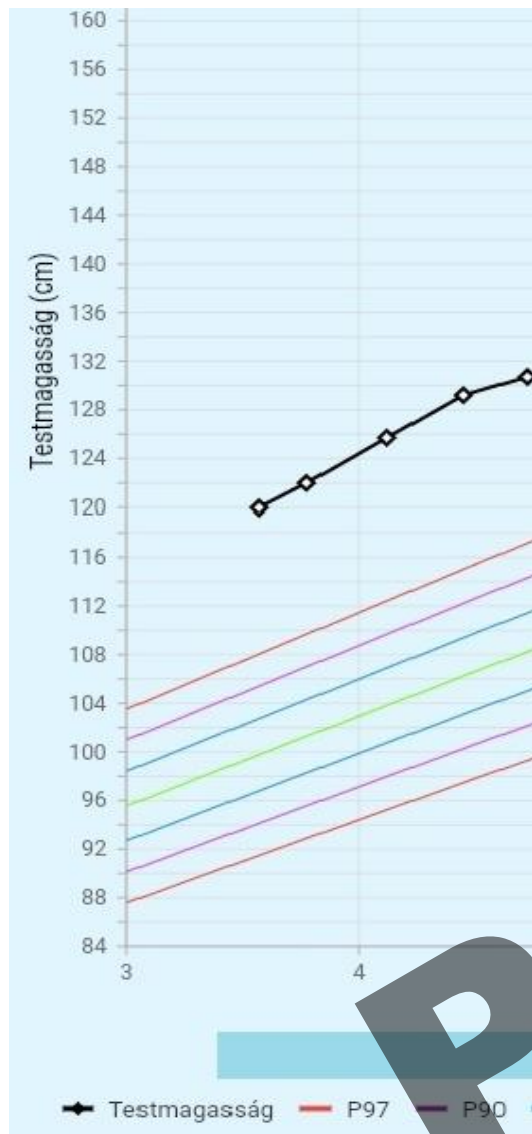
Szülők egy éves kora óta észlelik a magasságnövekedés felgyorsulását

Apa: 200 cm + 3.2 SDS
Anya: 156 cm - 1.9 SDS
Prediktív magasság: 171.5 cm + 0.7 SDS

4,5 évesen gyermekendokrinológiai konzílium magasnövés miatt

Fizikális vizsgálat

4,5 évesen



Tm: 129.2 cm (+ 5.3 SDS)

Ts: 21 kg (+ 1.5 SD)

Ülőmagasság: 69 cm (+ 4.1 SDS)

Marfanoid habitus

Arachnodactilia (Extrem hosszú nagyujj)

Enyhe scoliosis

Flexiós kontraktura mko csípőben

Prepubertás

RR: 95/60 Hgmm HR: 82/min

Panasz: Lumbáltájéki fájdalom



Vizsgálati eredmények

Csontkor = Életkor

Hasi UH: normális viszonyok

Szemészet: normális viszonyok

Kardiológai: normális viszonyok

Homocisztinúria: negatív

Kariotípus: 46,XX

ODM: kornak megfelelő

IGF1: 90,4 ng/ml (80-300)

OGTT: GH szupresszió: 0.3 ng/ml (<1.0)

FSH: 9.4 IU/l (0.4-3.0)

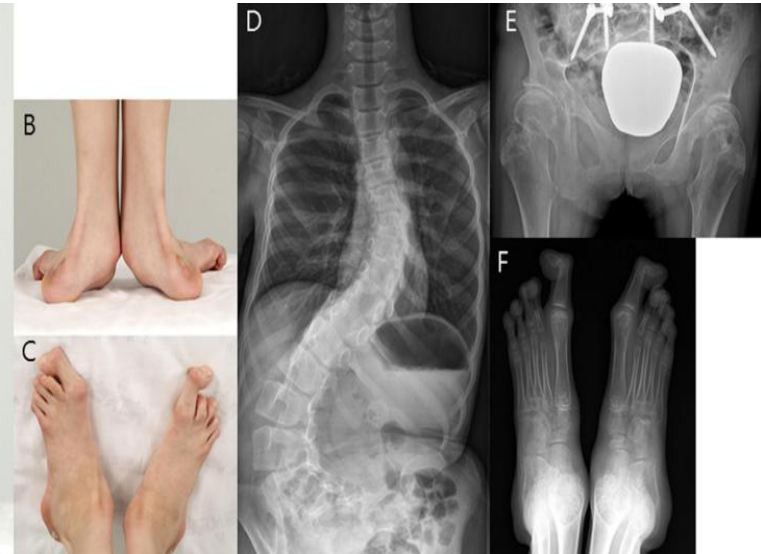
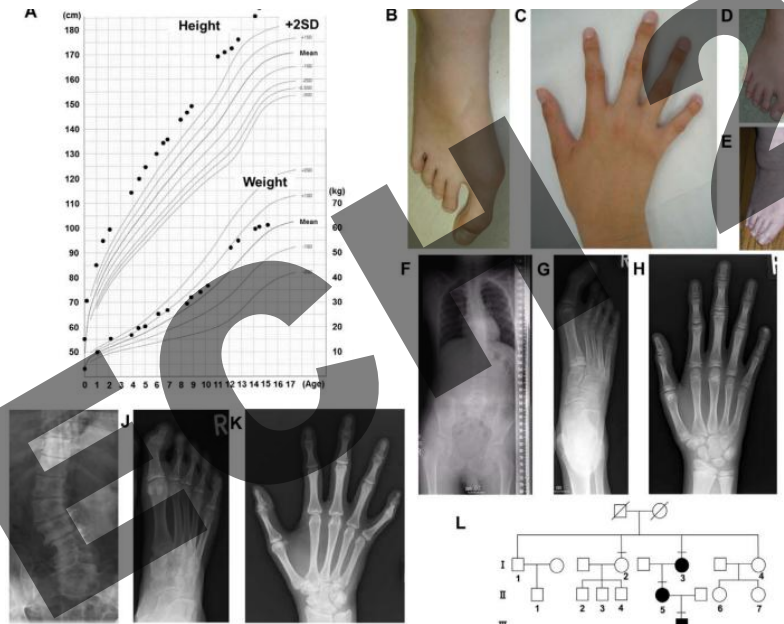
LH: 0.1 IU/l (0.1-0.5)

Oestradiol: 98 pmol/l (< 80)

Tesztoszon: < 0.69 nmol/l (1.4)

GnRH test: LH/FSH <0.1 (<1.0)

5 évesen



Kulcsszavak:

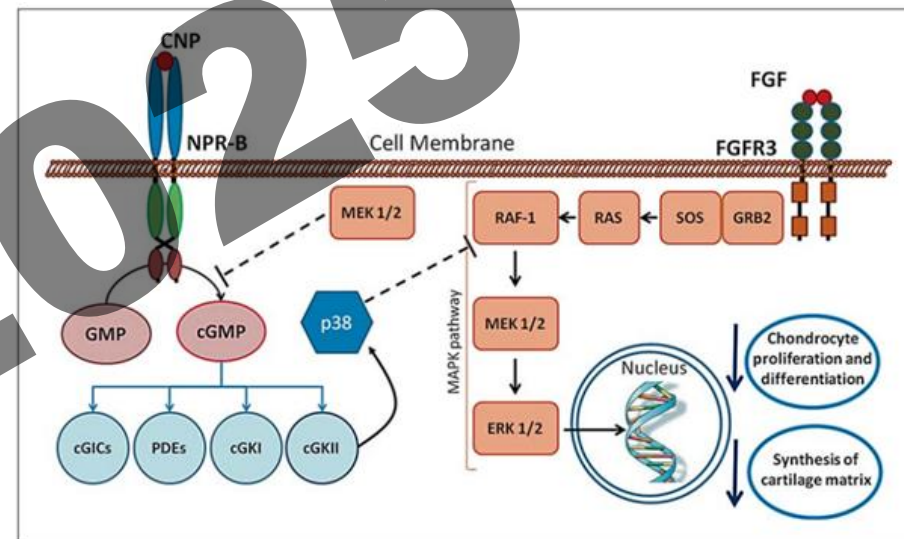
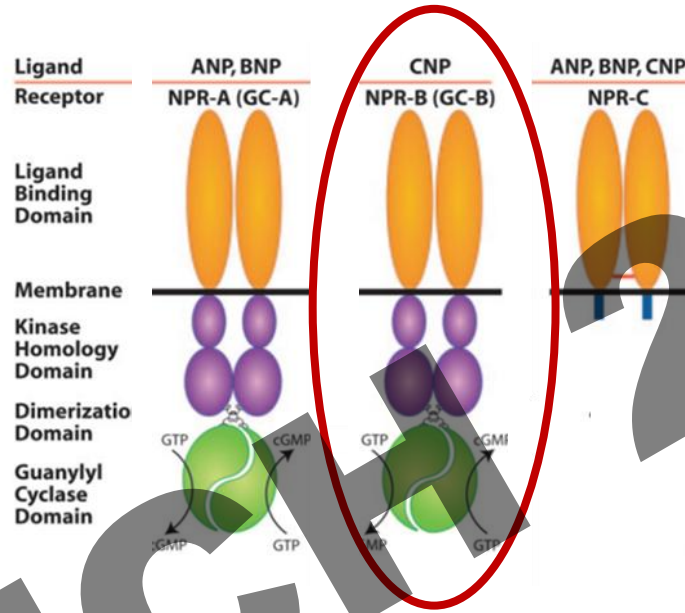
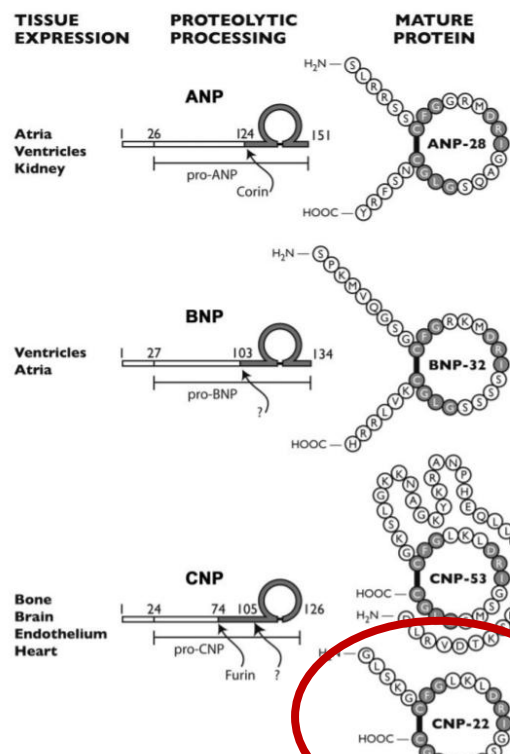
Tall stature

Long hallux

Children

Gain of point mutation of NPR-B gene : Miura 2015, Hannema 2013

NPPC és NPR-B

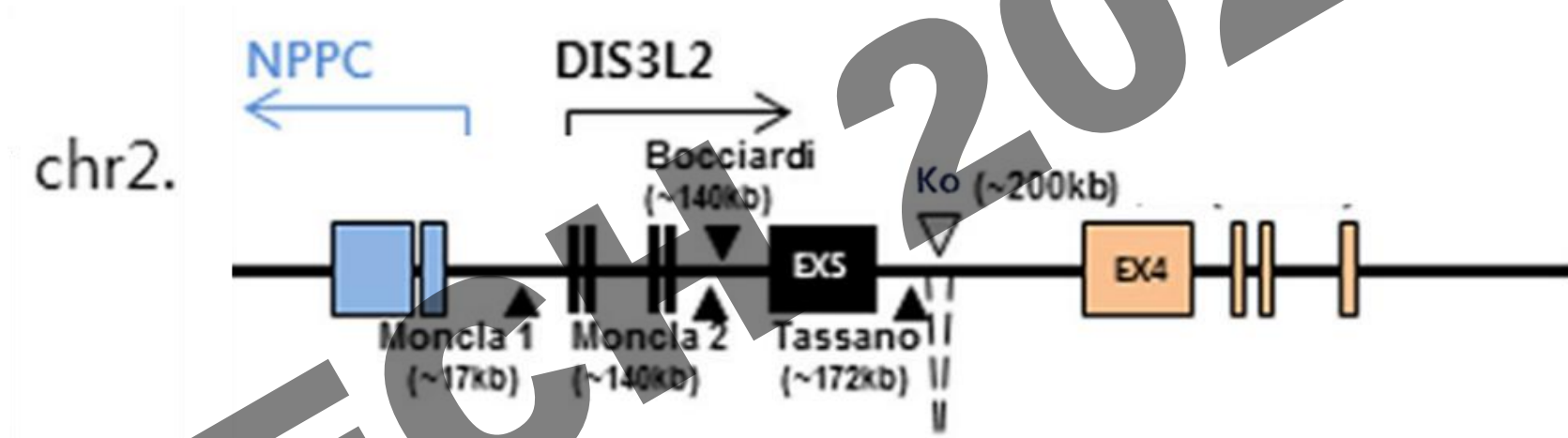


Sanger szekvenálás NPR-B gén:negativ

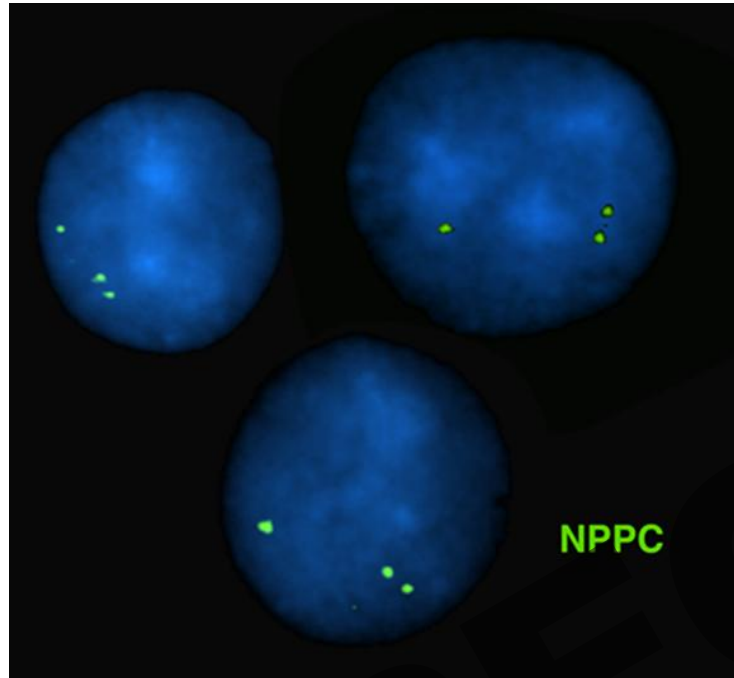
Sanger szekvenálás CNP gén: negativ

További irodalom kutatás: erre a fenotípusra

Balanced chromosomal **translocation** including of CNP gene: Bocciardi 2006, Moncla 2007 (két eset), Ko 2015

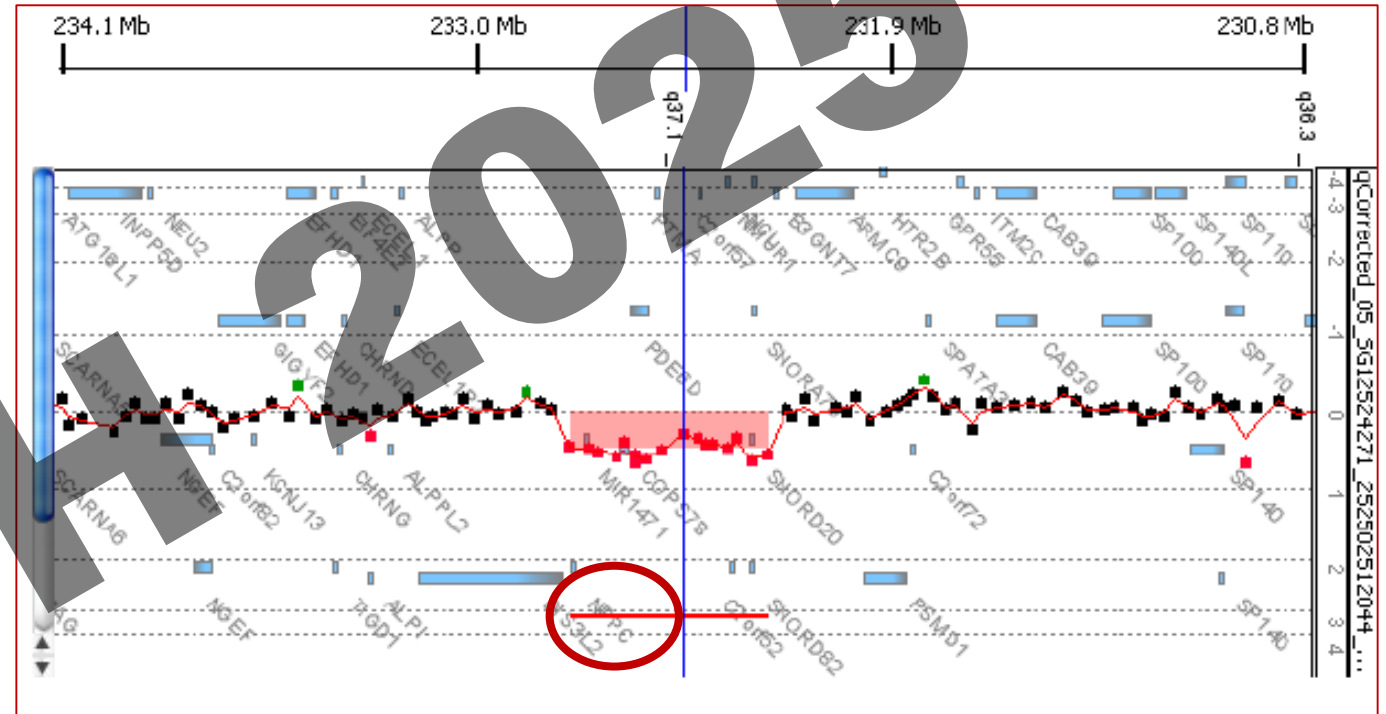


Fluorescence in situ hybridization (FISH)

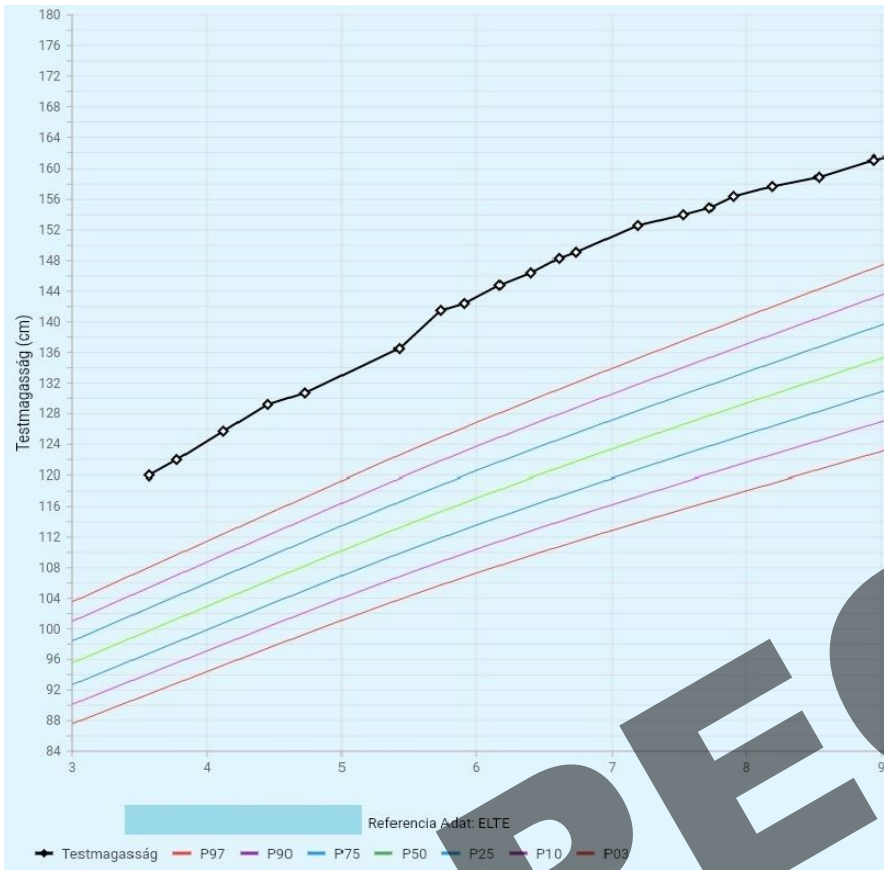


Duplication: 100 150 kbp probe overlapping of distal NPPC gene and proximal part of DIS3L2 gene

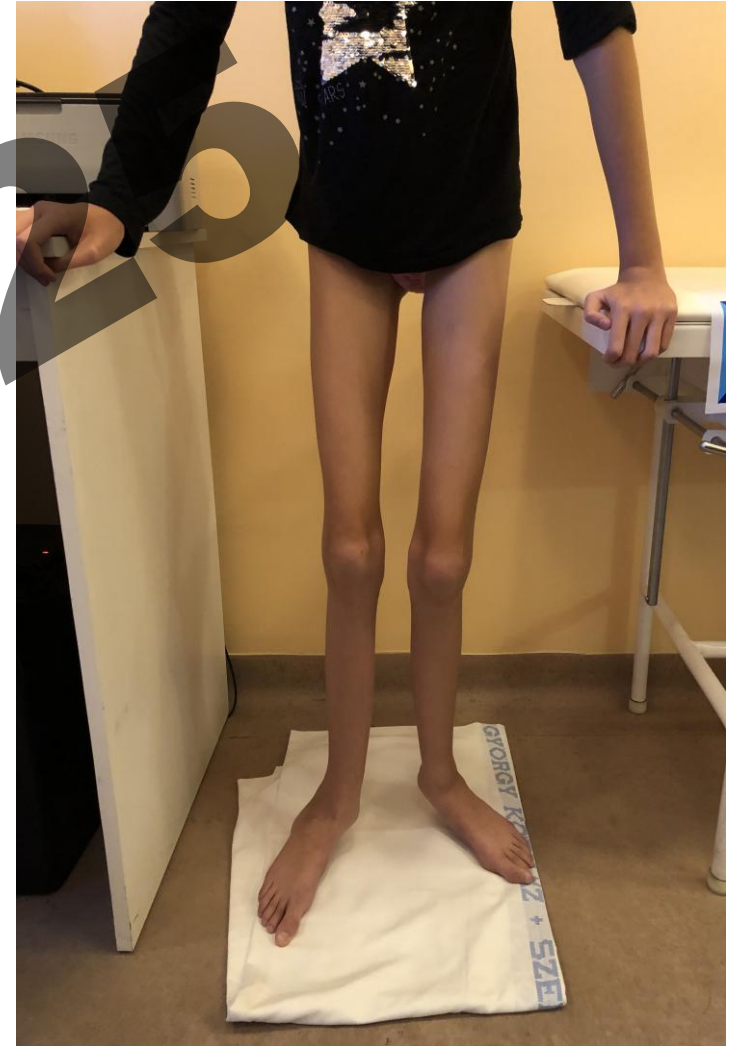
Comperative Genome Hybridization (CGH)



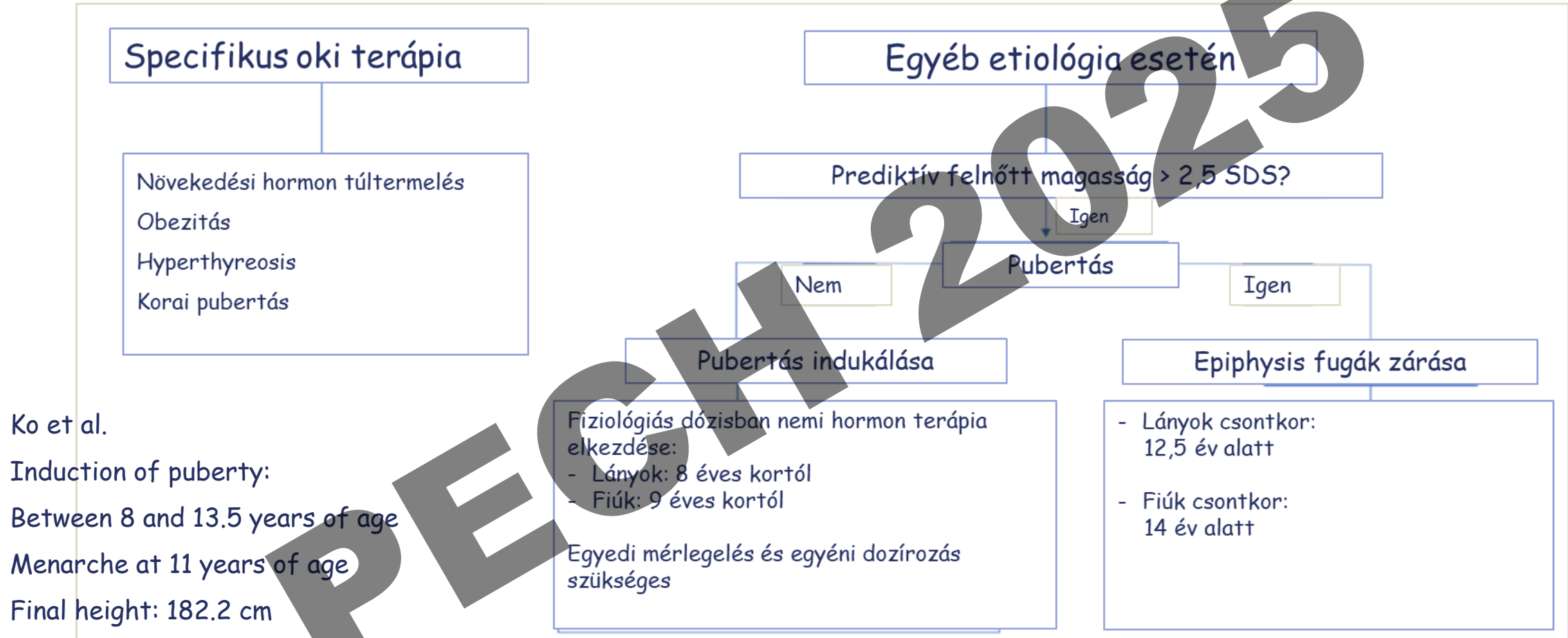
9 évesen



Számos ortopédiai műtét
Egyedül már nem tudott járni
Tolókocsiba kényszerült



Magasnövés lehetséges terápiái



Ko et al.

Induction of puberty:

Between 8 and 13.5 years of age

Menarche at 11 years of age

Final height: 182.2 cm

Pubertas indukció Prof Dunkel konzultáció alapján

Before

1. Blood test:
 - Thromboembolic panel
 - Blood lipids
 - Liver and renal function
 - LH, FSH, E2, Inhibin B, AMH
2. BP, HR measure

Follow up

- Physical examination every 3 months
- Blood test for liver function every 3 months
- Bone age every 6 months

Plan

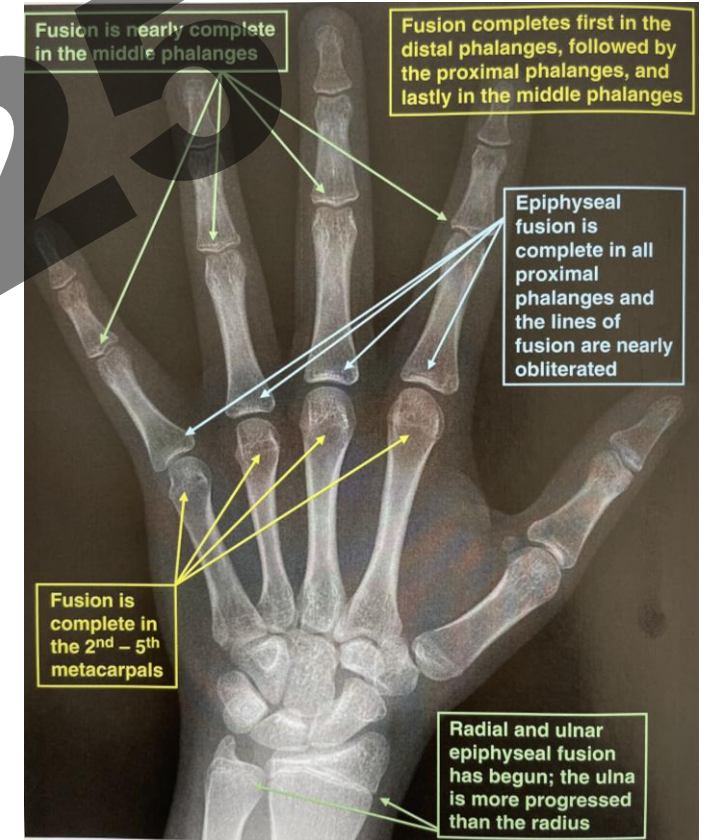
Oestrogen-valerate 0.25 mg/day for the 1. week

- increase with 2 mg/week until 8 mg/day
- continue until the **bone age reaches the 15 years**

Progesteron starts when the Oestrogen dose reaches 8 mg

- progesterone dose is 2x5mg/day for one week/4weeks

Csontkora az Pubertas indukció alatt



Életkor

10.8 év

kb 170

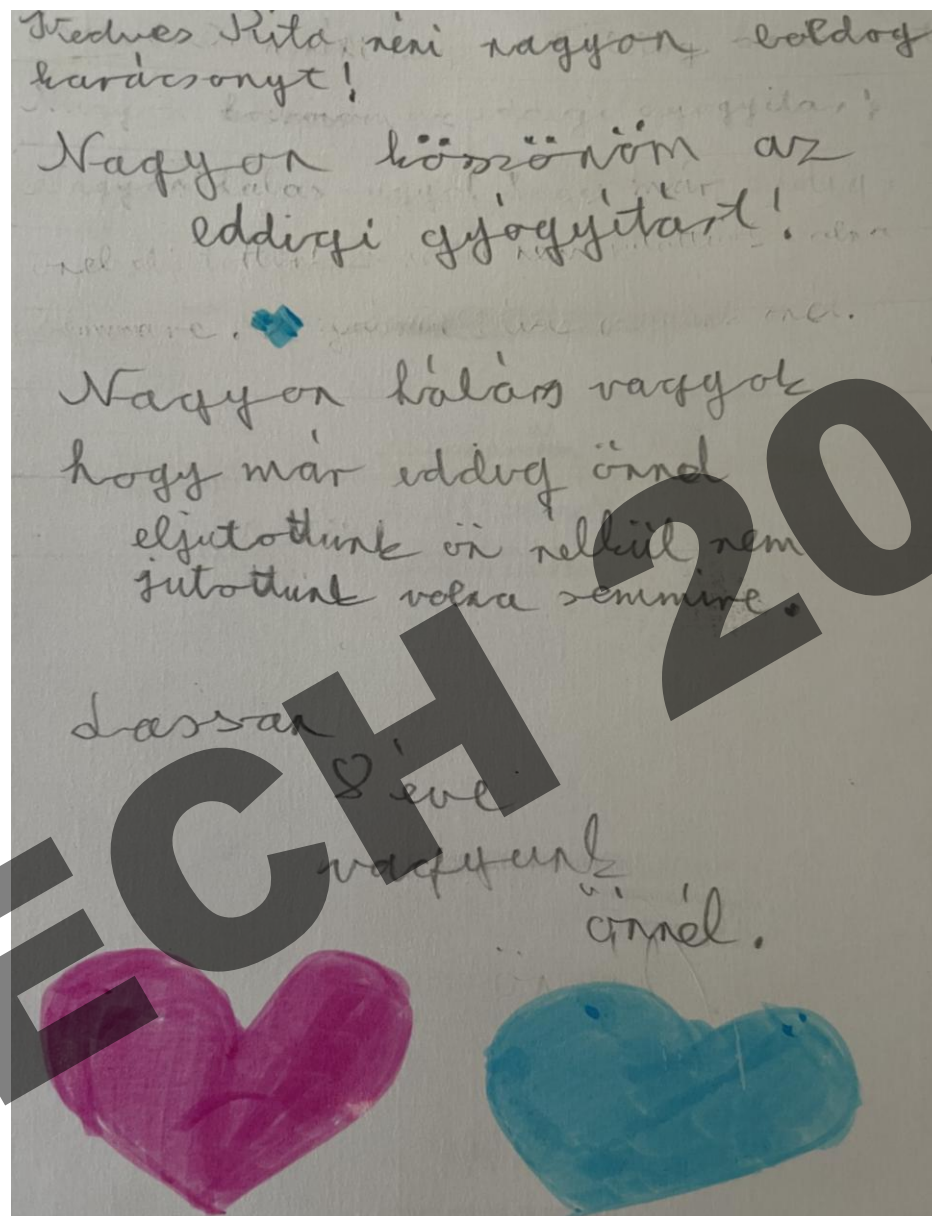
Menarche 11.1 év

11.3 év

11.8 év

kb 178 cm

Cél 15 éves csontkor



Köszönöm a figyelmet



SEMMELWEIS
EGYETEM 1769