

УДК 616.43/.45-008-056.7-053.2

РИЗНИЧУК М.О., ПІШАК В.П.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

## ОРФАННІ СПАДКОВІ СИНДРОМИ У ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА-ЕНДОКРИНОЛОГА

**Резюме.** У лекції подано коротку фенотипово-генетичну характеристику орфанних ендокринних синдромів, що супроводжуються гігантизмом.

**Ключові слова:** орфанні спадкові синдроми, гігантизм, діти, гени.

Ендокринна патологія спадкового генезу набуває значного поширення. Серед хвороб, що трапляються досить часто, виділяють цукровий діабет 1-го типу, ураження щитоподібної та надниркових залоз. Успіхи молекулярної біології сприяли розкриттю патогенезу рідкісних ендокринних хвороб із суттєвим генетичним компонентом.

Рідкісні (орфанні) захворювання — це такі, що трапляються з певною частотою, набувають хронічного прогресуючого прогресивного перебігу, а без лікування загрожують життю чи спричиняють пожиттєву інвалідизацію пацієнтів.

До орфанних належать захворювання (синдроми), поширеність яких становить 10 випадків на 100 000 населення. Серед численної групи таких хвороб, а їх понад 7000, прискіпливої уваги потребують хвороби ендокринного генезу із суттєвими генетичними відхиленнями. Фенотипові ознаки таких захворювань або виявляють з народження, або вони виникають у дитячому віці.

Розглянемо спадкові синдроми, у клінічному перебігу яких переважають явища гігантизму в поєднанні з ендокринною патологією.

### Перлмана синдром (MIM 267000)

Синоніми: гамартома нирки, нефробластома та гігантизм плода; фетальний асцит, макросомія плода та пухлина Вільмса.

Вперше описаний Liban і Kozenitzky (1970) [13]. Perlman et al. (1975) описали 5 випадків єврейсько-єменської сім'ї, які були двоюрідними сибсами, з вадами, що проявлялися макросомією при народженні, двобічними нирковими гамартомами з нефробластоматозом або без нього, гіпертрофією острівців Лангерганса і незвичайним обличчям [17].

До фенотипових ознак належать асцит без набряку плода і багатоводдя [18].

**Клінічні прояви.** Хворі діти великої маси при народженні, гіпотонія м'язів, органомегалія, характерний лицевий дизморфізм (перевернута V-подібна верхня губа, відкритий рот, опуклий лоб, глибоко посаджені очі, широка і плоска спинка носа, низько посаджені вуха), ниркові аномалії (нефромегалія і гідронефроз), агенезія мозолистого тіла, затримка психомоторного розвитку, гіперінсулінізм і висока смертність новонароджених (рис. 1).

Синдром Перлмана зумовлює високий ризик виникнення пухлини Вільмса. З 64 % випадків у новонароджених, які вижили в неонатальному періоді, пухлину діагностували в більш ранньому віці порівняно зі спорадичними випадками (менше 2 років і 3–4 роки відповідно). Доведена висока частота двобічних пухлин (55 %). Гістологічне дослідження нирок у дітей із синдромом Перлмана виявляє частий нефробластоматоз, що передуює пухлині Вільмса.

Синдром Перлмана зумовлений гомозиготною або гетерозиготною мутацією в гені DIS3L2 (MIM 614184) на хромосомі 2q37 [11].

Тип успадкування — автосомно-рецесивний.

### Протея синдром (MIM 176920)

Синоніми: гігантизм, частковий, руки і ноги, NEVI, гемігіпертрофія, I макроцефалія, людина-слон.

Вперше описаний M. Cohen і P. Hayden у 1979 р., які і дали назву на честь древньогрецького бога Протея (грец. Proteus — «поліморфний»), який мав здатність змінювати форму свого тіла з метою більш успішного захоплення здобичі [6].

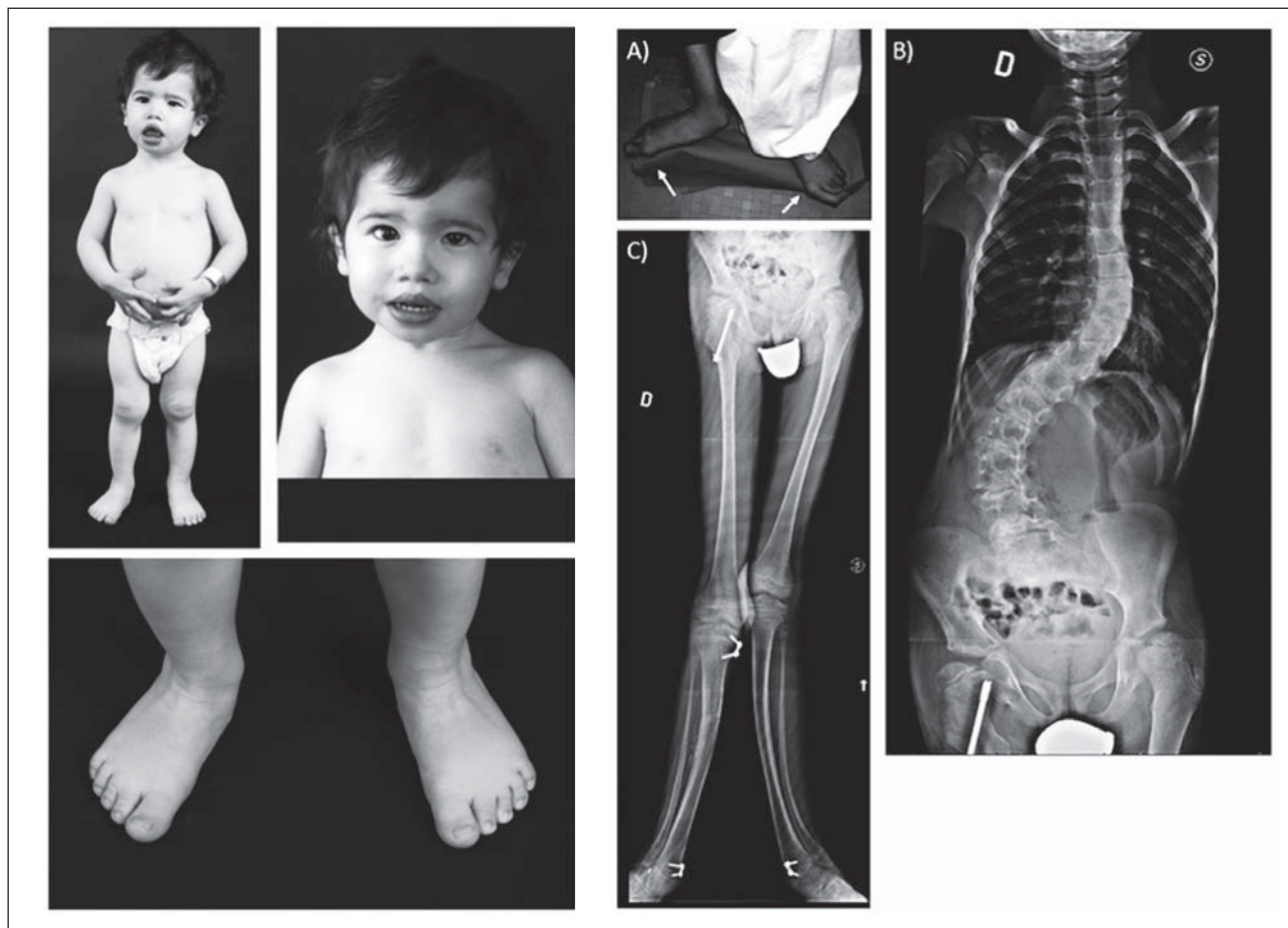
#### Адреса для листування з авторами:

Ризничук М.О.  
E-mail: rysnichuk@mail.ru

© Ризничук М.О., Пішак В.П., 2015

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015



**Рисунок 1.** Клінічні ознаки та фенотипові прояви синдрому Перлмана (за D. Studi et al., 2012): низький зріст, опуклий лоб, косоокість, епікант, низько розміщені вуха, сідлоподібна спинка носа, короткий фільтр, V-подібний рот, брахідактилія, шкірна синдактилія другого і третього пальців. На ногах дуже довгі великі пальці, рентгенологічно тяжкий сколіоз, вигнуті нижні кінцівки

Причиною синдрому є спонтанна варіація гена під час ембріонального розвитку. Тяжкість захворювання залежить від періоду ембріогенезу, коли власне виникла генетична мутація, що призводить щонайменше до утворення трьох підвидів клітин — нормальних, атрофічних і гіпертрофічних [7, 12].

У хворих на синдром Протея підвищена активність білка АКТ, у здорових людей цей білок неактивний. Мутація проявляє себе як прискорювач росту клітин, але не у всіх тканинах тіла [14, 21].

Всього у світі налічується близько 120 осіб із цим невиліковним захворюванням [22].

**Клінічні прояви.** Синдром Протея супроводжується розростанням шкіри, кісток, м'язів, жирової тканини, кровоносних і лімфатичних судин. При народженні діти, як правило, не мають очевидних ознак захворювання. Фенотипові прояви синдрому Протея виявляють у перші 2 роки життя дитини [23, 24].

Діагностується косоокість, екзофтальм, міопія, прогенія, варикозне розширення вен, розростання шкіри на підошвах (рис. 2).

Приблизно у 55 % випадків виявляється розумова відсталість, у 13 % — судомний синдром. Траплялися також хворі з ізольованою макродактилією, спленоме-

галією, вибірковою патологією очей і черепа у вигляді множинних менінгіом, полімікрогірією, ретинальною пігментною дегенерацією та атрофією зорового нерва. Тривалість життя пробандів, як правило, перебуває в межах від 3 до 40 років [10, 25].

З віком спостерігається надмірно швидкий ріст пухлин. Середня тривалість життя у хворих часто скорочується від підвищення тромбозу глибоких вен та емболії легеневої артерії як ускладнення хвороби судинною мальформацією.

Розростання тканин може призвести до вторинного пошкодження нервової системи, що, у свою чергу, спричиняє когнітивні порушення.

Хворим загрожує підвищений ризик розвитку певних видів раку, менінгіоми й аденоми слинних залоз.

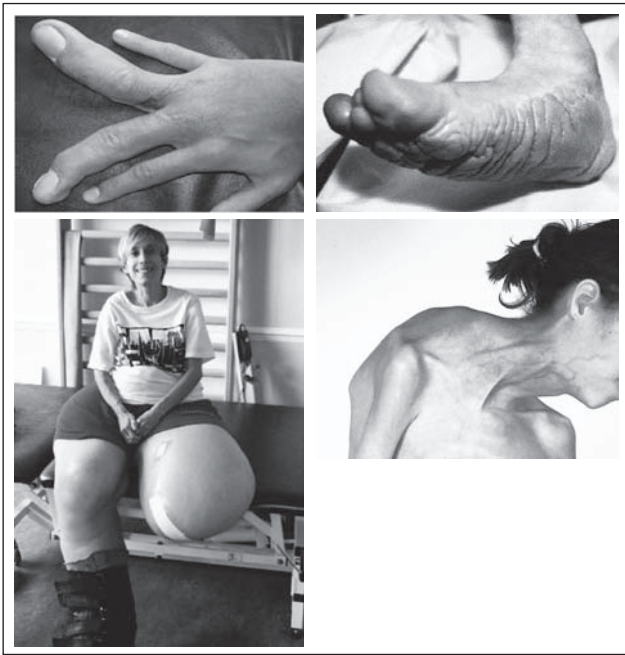
Синдром пов'язаний із мутацією в гені АКТ1 (MIM 164730) на хромосомі 14q32.3.

Мутації АКТ1 модифікують активність клітинного білка АКТ, що стимулює ріст.

Тип успадкування — автосомно-домінантний.

### Сотоса 1 синдром (MIM 117550)

Синонім: SOTOS 1 синдром, мозковий гігантизм, делеції хромосоми 5q35 синдром.



**Рисунок 2. Фенотипові прояви при синдромі Протея (за <http://larece.ru>)**

Синдром Сотоса, або синдром церебрального гігантизму, вперше описаний американським педіатром J. Sotos у 1964 р. [5].

Він виникає з частотою 1 : 10 000–50 000 новонароджених. У світовій літературі описано близько 120 випадків. Серед хворих переважають хлопчики.

Оскільки більшість описаних випадків носить спорадичний характер, раніше багато з них розцінювалися як приклад автосомно-рецесивного успадкування синдрому Сотоса. Проте зараз ці дані переглядаються і висувається припущення, що це неповна пенетрантність патологічного гена, гонадного мозаїцизму або генетичної гетерогенності хвороби [3].

**Клінічні прояви.** Синдром надлишкового росту дітей, що характеризується надмірним зростом, певними краніолицевими ознаками, затримкою психічного розвитку та збільшенням кісткового віку.

За відсутності одного або більше з чотирьох критеріїв (ріст більше 97-го перцентилля, окружність голови більше 97-го перцентилля, кістковий вік більше 90-го перцентилля, затримка розумового розвитку) діагноз малоймовірний.

Захворювання маніфестує з народження. Привертають увагу великі розміри новонародженої дитини. Середня довжина тіла становить 55 см, маса — 3900 г, на 3–5-му роках життя спостерігається інтенсивне збільшення росту. Типові й черепно-лицьові дизморфії: макродоліхоцефалія, виступаючі лобні бугри, грубі риси обличчя з гіпертелоризмом, страбізм, антимонолоїдний розріз очей, виступаюча нижня щелепа (прогнатизм), макрогловія й готичне піднебіння. Кісткові зміни проявляються такими особливостями: великі кисті і стопи, кіфосколійоз, синдактилія стоп. Зі сторони внутрішніх органів іноді виявляється вісцеромега-

лія. Можливі вади розвитку серця, нирок, центральної нервової системи. В окремих випадках бувають судоми і порушення координації [5]. Ступінь розумової відсталості зазнає певних відхилень, але зазвичай буває помірним. Кінцевий ріст знаходиться на верхньому перцентилі. Зріст дорослих зазвичай не виходить за межі нормальних значень, у чоловіків він становить  $184,3 \pm 6,0$  см, у жінок  $172,9 \pm 5,7$  см.

Спостерігаються аномальна дерматогліфіка, нормальний рівень гормона росту і високий рівень валіну, ізолейцину та лейцину в крові.

Рентгенофункціональні методи дослідження виявляють випередження кісткового віку, неспецифічні зміни на ЕКГ, розширення шлуночків мозку. На МРТ нерідко знаходять гіпоплазію мозолистого тіла. У дитинстві випередження кісткового віку становить 2–4 роки, статеве дозрівання може настати відносно рано, хоча залишається в межах нормального діапазону.

Дана патологія іноді поєднується з розвитком злоякісних новоутворень (пухлина Вільмса, рак печінки, яєчників) [2].

Викликається гетерозиготною мутацією в гені NSD1 (MIM 606681) у ділянці 5q35 [16].

Тип успадкування — автосомно-домінантний, більшість випадків спорадичні. Тривалість життя не змінена. Прогноз хороший, лікування не проводять.

## Сотоса 2 синдром (MIM 614753)

Синоніми: SOTOS 2 синдром, мозковий гігантизм, делеції хромосоми 5q35 синдром.

Викликається гетерозиготною мутацією в гені NFIX (MIM 164005) на хромосомі 19p13.3 [8].

Malan et al. (2010) повідомили про 3 незв'язаних випадки з подібним фенотипом, а саме: інтенсивний післяпологовий лінійний ріст, макроцефалія, випередження кісткового віку, довге вузьке обличчя, високе чоло, сколіоз. Незвичайна поведінка характеризується розвитком тривожності та розумової відсталості.

## Берардінееллі синдром (MIM 269700)

Синоніми: синдром Берардінееллі — Сейпа, синдром Брунзелла, ліпоатрофічний діабет, уроджена генералізована ліподистрофія, BSCL.

Синдром Берардінееллі — Сейпа описаний аргентинським ендокринологом W. Berardinelli та норвезьким педіатром M. Seire [4].

Це автосомно-рецесивне захворювання, що трапляється з частотою 1 : 10 000 000 осіб та характеризується практично повною відсутністю підшкірної клітковини [15, 19].

Молекулярно-генетичним аналізом доведено існування чотирьох типів уродженої генералізованої ліподистрофії [9, 20].

Тип 1 зумовлений мутаціями в гені AGPAT2, що кодує 1-ацил-гліцерол-О-ацетилтрансферазу 2. Ген розташований у локусі 9q34. Продукт гена білок AGPAT2 складається з 278 амінокислот і забезпечує біосинтез тригліцеридів і гліцерофосфоліпідів. Зниження рівня білка AGPAT2 у жировій тканині призводить до ліпо-



дистрофії внаслідок порушення синтезу тригліцеридів чи патологічної функції адипоцитів (відсутні фосфоліпиди) [2].

И.И. Дедов, М.В. Шестакова [1] підтверджують ліпоатрофічний цукровий діабет як рідкісне захворювання вродженого чи набутого характеру. Симптоматика генералізованої атрофії підшкірної жирової клітковини на тлі вираженої інсулінорезистентності й гіперінсулінемії в поєднанні з гіпертрофією скелетних м'язів, гіпертригліцеридемією й артеріальною гіпертензією. Автори акцентують увагу, що захворювання викликане генетичними дефектами адипогенезу і/або прискореним апоптозом адипоцитів, порушеною секрецією адипоцитокінів (лептину, адипонектину), що забезпечують метаболізм жирової тканини.

У лютому 2014 р. вперше зареєстрований препарат для лікування цього синдрому — рекомбінантний аналог лептину (метрелептин) [15].

Тип 2 синдрому розвивається внаслідок мутацій у гені *BSCα2* в локусі 11q13. Продукт гена білок сейпін *BSCα2* містить 398 амінокислот, причетний до диференціювання та функціонування адипоцитів.

Молекулярно-генетичну основу синдрому Берарді-неллі — Сейпа типу 3 становлять мутації в гені *CAVI* (локус 7q31), за участі якого синтезується білок кавеолін 1 — невід'ємна складова мембранних везикул. Значений білок локалізується на мембранах адипоцитів і зв'язує жирні кислоти, забезпечує транспорт ліпідів.

Уроджена генералізована ліподистрофія типу 4 спричинена мутаціями в гені *PTRF*, розташованому на хромосомі 17, і кодує білок *PTRF* (polymerase and transcript release factor). Мутації в зазначеному гені зумовлюють повну втрату функції відповідного білка, порушується локалізація кавеолінів у скелетних м'язах.

**Клінічні прояви.** Перші симптоми вродженої генералізованої ліподистрофії виявляють від народження або на першому році життя. Основними лабораторними ознаками захворювання є тяжка гіпертригліцеридемія, низька концентрація ліпопротеїнів високої щільності у крові, інсулінорезистентність, значне зниження рівня лептину та адипонектину. У підлітковому віці інсулінорезистентність призводить до розвитку цукрового діабету. Відбувається аномальне накопичення жиру в різних органах (печінка, м'язи, серце), що спричиняє розвиток тяжких клінічних ускладнень: ожиріння печінки, цирозу, нефропатії, гіпертрофічної кардіоміопатії, серцевої недостатності та миттєвої смерті.

Хворим властивий швидкий ріст, підвищений апетит та особлива зовнішність. Відсутність підшкірної жирової тканини в поєднанні зі збільшенням м'язової тканини формує в таких хворих виражений м'язовий рельєф. Інші ознаки: велике підборіддя, великі кисті рук та стоп, гірсутизм, *асантосіс нігріганс*. Хворим жінкам властивий збільшений клітор, а в чоловіків збільшуються зовнішні статеві органи.

У більшості випадків ознаки цукрового діабету розвиваються в другій декаді життя хворої людини. Ускладненнями синдрому є гіпертрофічна кардіоміопатія, жирова дистрофія печінки, м'язова гіпертрофія.

Різні ознаки свідчать про патологію ендокринної системи (швидкий ріст, передчасне статеве дозрівання та інші), часто спостерігається утворення кіст кісток, з якими пов'язують часті переломи.

Клінічний діагноз виставляють за наявності трьох основних критеріїв або двох основних плюс два або більше малі критерії.

Основні критерії:

- ліпоатрофія тулуба, кінцівок і обличчя. Загальна ліподистрофія з'являється при народженні. У деяких осіб ліподистрофія виникає впродовж перших місяців життя. Ліпоатрофія зумовлює спортивну зовнішність, тому що скелетні м'язи гіпертрофовані;

- акромегаліодні ознаки — гігантизм, м'язова гіпертрофія, випередження кісткового віку, прогнатизм, збільшені руки і ноги, кліторомегалія і збільшені зовнішні статеві органи в чоловіків;

- гепатомегалія;

- підвищені концентрації в сироватці крові тригліцеридів до 80 г/л, іноді асоціюються з гіперхолестеринемією;

- інсулінорезистентність. Підвищені концентрації в сироватці крові інсуліну і С-пептиду можуть спостерігатися з перших років життя. Виражені клінічні прояви цукрового діабету зазвичай розвиваються у другому десятилітті. Рання клінічна ознака — чорний акантоз ший і пахових западин, що в окремих випадках набувають бородавчастого вигляду.

Малі критерії:

- гіпертрофічна кардіоміопатія може з'явитися в дитинстві або розвиватися пізніше;

- психомоторні помірні (IQ 50–70) або глибокі (IQ 35–50) інтелектуальні порушення. Близько 80 % осіб із мутаціями в гені *BSCL2* властиві легкі або помірні інтелектуальні порушення, у той час як тільки 10 % осіб із мутаціями в гені *AGPAT2* мають тяжкі інтелектуальні порушення;

- гірсутизм проявляється низьким ростом волосся на чолі та ший; гіпертрихоз, мабуть, не залежить від гормональної стимуляції;

- передчасне статеве дозрівання у жінок (у 10 %);

- кисти кісток трапляються у 8–20 % хворих осіб і мають полікістозні прояви на рентгенограмі. Розташовані в епіфізарних і метафізарних ділянках довгих трубчастих кісток. Кисти кісток часто діагностуються в другій декаді життя і в основному спостерігаються в осіб із мутаціями в гені *AGPAT2*;

- мегалія м'язів нижніх і верхніх кінцівок відносна і спостерігається, зокрема, через відсутність підшкірного жиру.

Цим повідомленням ми зробили спробу привернути увагу лікарів-практиків до нечітко окресленої групи орфанних захворювань. Вочевидь, нарізла необхідність єдиного підходу до їх визначення, класифікації, критеріїв діагностики. Такі кроки доцільні ще й тому, що найближчим часом очікується черговий перегляд Міжнародної статистичної класифікації хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду (МКХ-10).

## Список литературы

1. Дедов И.И. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Тер. архив. — 2014. — № 10. — С. 4-9.
2. *AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34* / A.K. Agarwal, E. Arioglu, S. de Almeida [et al.] // *Nature Genet.* — 2002. — V. 31. — P. 21-23.
3. *Apparent Sotos syndrome (cerebral gigantism) in a child with Trisomy 20p11.2-p12.1 mosaicism* / L. Faivre, G. Viot, M. Prieur [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — V. 91. — P. 273-276.
4. *Berardinelli W. An undiagnosed endocrino-metabolic syndrome: report of two cases* / W. Berardinelli // *The J. of Clin. Endocrinol. and Metabol.* — 1954. — V. 14. — P. 193-204.
5. *Cerebral gigantism in childhood. A syndrome of excessively rapid growth with acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder* / J.F. Sotos, P.R. Dodge, D. Muirhead [et al.] // *New England J. of Medicine, Boston.* — 1964. — V. 271. — P. 109-116.
6. *Cohen M.M. Jr. A new recognized hamartomatous syndrome* / M.M. Cohen Jr., P.W. Hayden // *Birth. Defects Orig. Art.* — 1979. — V. 15, № 5B. — P. 291-296.
7. *Cohen M.M. Jr. Proteus syndrome: clinical evidence for somatic mosaicism and selective review* / M.M. Cohen Jr. // *Am. J. Med. Genet.* — 1993. — V. 47. — P. 645-652.
8. *Deutliche Auswirkungen der allelischen NF1X Mutationen auf Nonsense-vermittelten mRNA-Zerfall erzeugen entweder ein Sotos-like oder ein Marshall-Smith-Syndrom* / V. Malan, D. Rajan, S. Thomas [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2010. — V. 87. — P. 189-198.
9. *Gene and phenotype analysis of congenital generalized lipodystrophy in Japanese: a novel homozygous nonsense mutation in seipin gene* / K. Ebihara, T. Kusakabe, H. Masuzaki [et al.] // *J. Clin. Endocr. Metab.* — 2004. — V. 89. — P. 2360-2364.
10. *Germline and germline mosaic PTEN mutations associated with a Proteus-like syndrome of hemihypertrophy, lower limb asymmetry, arteriovenous malformations and lipomatosis* / X.-P. Zhou, D.J. Marsh, H. Hampel [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2000. — V. 9. — P. 765-768.
11. *Germline mutations in DIS3L2 cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility* / D. Stuti, M.R. Morris, W.N. Cooper [et al.] // *Nature Genet.* — 2012. — V. 44. — P. 277-284.
12. *Kruger G. Transmission of Proteus syndrome from mother to son? (Letter)* / G. Kruger, L. Pelz, H.-R. Wiedemann // *Am. J. Med. Genet.* — 1993. — V. 45. — P. 117-118.
13. *Liban E. Metanephric hamartomas and nephroblastomatosis in siblings* / E. Liban, I.L. Kozenitzky // *Cancer.* — 1970. — V. 25. — P. 885-888.
14. *Mohamedbhai A.G. Neonatal Proteus syndrome? (Letter)* / A.G. Mohamedbhai, A.M.H. Miyan, D. Lacombe // *Am. J. Med. Genet.* — 2002. — V. 112. — P. 228-230.
15. *Nainggolan L. Myalept (metreleptin) Approved for Generalized Lipodystrophy* / L. Nainggolan // *Medscape Medical News. February 25, 2014. Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/82105625, 2014.*
16. *NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes* / J. Douglas, S. Hanks, I.K. Temple [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — V. 72. — P. 132-143.
17. *Perlman M. Syndrome of fetal gigantism, renal hamartomas and nephroblastomatosis with Wilms' tumour* / M. Perlman, M. Levin, B. Wittels // *Cancer.* — 1975. — V. 35. — P. 1212-1217.
18. *Perlman syndrome: report, prenatal findings and review* / J.-L. Alessandri, F. Cuillier, D. Ramful [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2008. — V. 146A. — P. 2532-2537.
19. *Seip M. Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestation: a new diencephalic syndrome?* / M. Seip // *Acta paediatrica.* — 1959. — V. 48. — P. 555-574.
20. *Severe cardiac phenotype of Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy in an infant with homozygous E189X BSCL2 mutation* / B. Friguls, W. Coroleu, R. del Alcazar [et al.] // *Europ. J. Med. Genet.* — 2009. — V. 52. — P. 278-279.
21. *Smeets E. Regional Proteus syndrome and somatic mosaicism* / E. Smeets, J.-P. Fryns, M.M. Cohen Jr. // *Am. J. Med. Genet.* — 1994. — V. 51. — P. 29-31.
22. *Sudden death caused by pulmonary thromboembolism in Proteus Labell syndrome* / A.M. Slavotinek, S.J. Vacha, K.F. Peters [et al.] // *Clin. Genet.* — 2000. — V. 58. — P. 386-389.
23. *The Proteus syndrome: partial gigantism of the hands and/or feet, nevi, hemihypertrophy, subcutaneous tumors, macrocephaly or other skull anomalies and possible accelerated growth and visceral affections* / H.-R. Wiedemann, G.R. Burgio, P. Aldenhoff [et al.] // *Eur. J. Pediat.* — 1983. — V. 140. — P. 5-12.
24. *Transmission of Proteus syndrome from father to son?* / J. Goodship, A. Redfearn, D. Milligan [et al.] // *J. Med. Genet.* — 1991. — V. 28. — P. 781-785.
25. *Waite K.A. Protean PTEN: Form and Function* / K.A. Waite, C. Eng // *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — V. 70. — P. 829-844.

Отримано 18.02.15 ■

Ризничук М.О., Пишак В.П.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

### ОРФАННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА-ЭНДОКРИНОЛОГА

**Резюме.** В лекции дана краткая фенотипически-генетическая характеристика орфанных эндокринных синдромов, сопровождающихся гигантизмом.

**Ключевые слова:** орфанные наследственные синдромы, гигантизм, дети, гены.

Ryznychuk M.O., Pishak V.P.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### ORPHAN HEREDITARY SYNDROMES IN THE PRACTICE OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGIST

**Summary.** The lecture presents short phenotypic and genetic characteristics of orphan endocrine syndromes associated with gigantism.

**Key words:** orphan hereditary syndromes, gigantism, children, genes.