

Çocukluk Çağında Sık Görülen Obezite Sendromları

Common Obesity Syndromes in Childhood

Hatice Mutlu Albayrak, Beray Selver Eklioğlu*

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Konya, Türkiye

*Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye



Öz

Sendromik obezite farklı gen ya da kromozom bozukluklarıyla ortaya çıkar. Obeziteye dismorfik bulgular, mental retardasyon ve gelişimsel anomaliler eşlik eder. Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu ve Alström sendromu klinik pratikte en sık karşılaşılan obezite sendromlarıdır. Prader-Willi sendromu hipotoni, hiperfaji, hipogonadizm ve boy kısalığı ile karakterize genomik imprinting hatasından kaynaklanan bir obezite sendromudur. Bardet-Biedl sendromu retinal distrofi, trunkal obezite, postaksiyel polidaktili, öğrenme güçlüğü, renal anomaliler ve erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterize otozomal resesif geçişli, genetik olarak heterojen bir siliopati sendromudur. Alström sendromu ilerleyici kon-rod distrofisine, obezite ve sensörinöral işitme kaybının eşlik ettiği çoklu organ tutulumu ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir sendromdur. Ekzojenik ve monojenik obezite dâhil olmayan durumlarda sendromik obeziteye yaklaşırken hormonal değerlendirmenin yanında hasta ek dismorfik özellikleri, oftalmolojik, dental, kardiyak, renal, nörolojik sistem yönünden de değerlendirilmelidir. Tanının doğrulanması ve aileye genetik danışmanlık hizmeti verilebilmesi için genetik tanı yöntemlerinden yararlanılmalıdır.

Abstract

Syndromic obesity occurs with different genetic or chromosomal disorders. Obesity is accompanied by dysmorphic features, mental retardation and developmental abnormalities. Prader-Willi syndrome, Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome are the most commonly encountered obesity syndromes, in clinical practice. Prader-Willi syndrome is an obesity syndrome, characterized by hypotonia, hyperphagia, hypogonadism and short stature due to genomic imprinting defect. Bardet-Biedl syndrome is a genetically heterogeneous ciliopathy syndrome caused by autosomal recessive genes, characterized by retinal dystrophy, truncal obesity, postaxial polydactyly, learning difficulties, renal anomalies, and hypogonadotropic hypogonadism only in males, Alström syndrome is an autosomal recessive syndrome, characterized by progressive cone-rod dystrophy, obesity and sensorineural hearing loss accompanied by multi-organ involvement. If exogenous and monogenic obesity is excluded, not only hormonal evaluation but also additional dysmorphic features, ophthalmic, dental, cardiac, renal, and neurological systems should also be evaluated to approach syndromic obesity. Genetic diagnostic analysis should be utilized for confirming the diagnosis and providing genetic counseling to families.

Anahtar kelimeler

Obezite, genetik, Prader-Willi sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Alström sendromu

Keywords

Obesity, genetics, Prader-Willi syndrome, Bardet-Biedl syndrome, Alström syndrome

Geliş Tarihi/Received : 20.02.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 19.08.2015

DOI:10.4274/jcp.85547

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Hatice Mutlu Albayrak, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Genetik Bilim Dalı, Konya, Türkiye
Tel.: +90 506 370 50 32
E-posta: haticemutlu@gmail.com

Giriş

Giderek yaygınlaşan bir halk sağlığı sorunu olan obezite genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu oluşur. Klasik olarak ekzojen (primer) ve endojen (sekonder) obezite olarak sınıflandırılır. Olguların çoğunda enerji harcamasına oranla artmış enerji alımından kaynaklanan, ekzojen obezite vardır (1). Endojen obezite ise genetik etiyojisi göz önüne alındığında poligenik (genetik ve çevresel faktörlerin etkin olduğu), sendromik ve monogenik obezite olarak da tanımlanabilir (2). Endojen obezite için şüphe uyandıran bulgular arasında infantil başlangıç, tokluk hissinin olmaması, düşük lineer büyüme hızı, dismorfik özellikler ve bilişsel işlev bozukluğu sayılabilir (3).

Sendromik obezite özellikle genetik kusurların ikincil sonucu olarak doğrudan veya dolaylı olarak gelişir. Bu durum monogenik obeziteden oldukça farklı olup obezite hastanın klinik görüntüsünün sadece bir parçasıdır. Bu kusurlar arasında Prader-Willi sendromu (PWS) (genomik imprinting hatasından kaynaklanan), Bardet-Biedl sendromu (BBS), Alström sendromu (ALMS), Trizomi 21 sendromu (obezite ile ilişkili hormonların değişmiş üretim yoluyla hareketle), Albright'ın herediter osteodistrofisi, Cohen sendromu, Borjeson-Forssman-Lehmann sendromu ve Beckwith-Wiedemann sendromu yer alır. Bunlar obezitenin artan prevalansında ve etiyojisinde minimal rol oynayan, genel popülasyonda nispeten nadir görülen genetik hastalıklardır (2). Bu yazıda diğer obezite

sendromlarına nazaran sık karşılaştığımız PWS, BBS ve ALMS'den bahsedilmiştir.

Prader-Willi Sendromu

PWS (OMIM #176270) hipotoni, hiperfaji, hipogonadizm ve boy kısalığı ile karakterize bir obezite sendromudur. PWS'nin 2 ayrı fazı vardır. İlk faz yenidoğan ve erken çocukluk çağı boyunca çeşitli derecelerde hipotoni ile karakterizedir. Sekiz-11 ay civarındaki dönemde hipotoni gerilemeye başlarken iştah artışı ile birlikte hiperfaji başlar. Artmış hiperfajiye sekonder gelişen obeziteyle beraber ortalama 2 yaşta 2. faz başlamış olur (4). Bu fazda fasiyel dismorfik özellikler (badem gözler, strabismus, ince üst dudak gibi) dikkat çekicidir ve çocuğun yaşıtlarına göre nörogelişimsel basamakları da geridir (5).

PWS için tanı kriterleri ilk olarak 1993 yılında Holm ve ark. (6) tarafından geliştirilmiş, Gunay-Aygun ve ark. (7) tarafından doğruluğu kanıtlanmış ve halen kullanılmaya devam edilmektedir (Tablo 1). Bununla beraber tanı moleküler genetik testler ile desteklenmelidir (8).

PWS 15q11.2-q13 kromozom bölgesinde işlevsel açıdan aktif paternal kalıtım yokluğundan kaynaklanır; aynı kromozomal bölgenin maternal kalıtsal yokluğu ise farklı bir sendrom olan Angelman sendromuna yol açar (9). PWS üç farklı genetik mekanizma yoluyla oluşur. Paternal olarak eksprese olan 15q11-q13 kromozomal bölgesinin delesyonu (%65-75) en sık görülen şekli iken, olguların %20-30'unda neden

Tablo 1. Prader-Willi sendromu için tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Neonatal ve infantil hipotoni (zayıf emmenin eşlik ettiği; yaşla azalan) • Infantil dönemde beslenme problemleri ve zayıf kilo alımı (gavaj ve özel beslenme teknikleri ihtiyaç duyma öyküsü) • Santral obeziteye yol açan kilo alımı (1-6 yaş arası hızlı başlangıç) • Karakteristik yüz görünümü (dar bifrontal mesafe, badem şeklinde palpebral fissürler ve aşağı dönük ağız) • Hipogonadizm/hipogenitalizm; genital hipoplazi (kızlarda; küçük labia minör ve klitoris ve erkeklerde; hipoplastik skrotum); gecikmiş puberte ve infertilite • Gelişme geriliği/hafif-orta derecede mental gerilik/çoklu öğrenme yetersizlikleri • Hiperfaji/yemek takıntısı • Kromozomal 15q11-q13 anormalliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Azalmış fetal hareketler ve infantil letarji (yaşla azalan) • Karakteristik davranış problemleri (öfke nöbetleri, obsesif-kompulsif davranış, inatçılık, rijidite, çalma ve yalan söyleme gibi) • Uyku bozukluğu ve apne • Boy kısalığı • Hipopigmentasyon • Boya ve yaşa göre küçük el ve ayaklar • Düz ulnar sınırın eşlik ettiği dar eller • Görme bozuklukları (şaşılık ve miyopi) • Kalın visköz salya • Artikülasyon bozukluğu • Deri yolma

*Her bir majör kriter 1 puan, minör kriter ise yarım puandır, 3 yaşından küçüklerde 5 puan (4'ü majör kriter olmak üzere), 3 yaşından büyüklerde 8 puan (5'i majör olmak üzere) tanı için yeterlidir

maternal uniparental dizomi, %1-3'de ise imprinting defektidir (8,10).

PWS için ilk basamak tanı yöntemi deoksiribonükleik asit metilasyon analizidir. Bu yöntem ile 3 genetik mekanizma ile oluşmuş sendromun tanısı konulmuş olur (8). PWS tanısında metilasyon analizi altın standart olsa da 2. basamak tanı yöntemi olarak sitogenetik analiz hem 15q11-q13 bölgeleri arasındaki bir delesyonun hem de diğer kromozomal anormalliklerin belirlenmesi açısından gereklidir; bunun yanında daha küçük bölgelerdeki delesyonların tespiti için ise karşılaştırmalı genomik hibridizasyon dizileme yöntemi kullanılabilir (5).

Kontrol edilemeyen hiperfaji PWS'li çocuklarda obezite ile ilişkili kardiyopulmoner hastalık, tip 2 diabetes mellitus ve hatta mortalite ile sonuçlanabilir (10). Bu yüzden komplikasyonların önlenmesi için erken tanı, düzenli egzersiz ve besin alımının kontrolü gereklidir (11). PWS hipotalamus-hipofiz işlev bozukluğu ile ilişkili olduğundan çoğu olguda büyüme hormonu (BH) salınımı azalır (12). İnsülin-benzeri büyüme faktörü 1 ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3, PWS'de düşük olarak bulunmuş ve olguların %40-100'ünün BH eksikliği kriterlerini karşıladığı tespit edilmiştir (13). PWS'li hastalarda BH ile uzun süreli tedavi erişkin nihayi boyun artmasında etkili bulunmuş, aynı zamanda BH'nin yağ kitlesini azaltan anabolik etkisi, bazal enerji tüketimi, kas gücü, egzersiz toleransı, kemik yoğunluğu, lipid profili ve fiziksel ve bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (12,14).

Birçok hastalıkta PWS fenotipini taklit eden bulgular yer alabilir. Bunlardan biri olan hiperfajik boy kısalığı, BH yetmezliği ve hafif öğrenme güçlüğü ile seyreden

psikososyal stres ile ilgili bir durumdur (15). Gelişme geriliği/zeka geriliği ve obezite (hipogonadizmin eşlik ettiği veya etmediği) Angelman sendromu, Fragile X sendromu, 14. kromozomun maternal uniparental dizomisi, Albright'ın herediter osteodistrofisi, BBS, Cohen sendromu, Borjeson-Forssman-Lehmann sendromu, ALMS gibi diğer bazı sendromların da komponenti olabilir. Ayrıntılı anamnez, gerekirse metilasyon analizi PWS'yi bu sendromlardan ayırt ettirir.

PWS benzeri fenotipte bir obezite sendromu *SIMI* içeren 6q16.2 lokusundaki interstisyel delesyon tespit edilen hastalarda da bildirilmiştir (15-17). PWS benzeri fenotip ile ilişkili olduğu bildirilen diğer sitogenetik anormallikler; del 1p36, dup 3p25.3.3p26.2, dup Xq27.2-ter, del 3q27.3 ve del 10q26'dır (8).

Bardet-Biedl Sendromu

BBS (OMIM #209900) retinal distrofi, trunkal obezite, postaksiyel polidaktili, öğrenme güçlüğü, renal anomaliler ve erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm ile karakterize otozomal resesif geçişli, genetik olarak heterojen bir siliopati sendromudur. Şimdiye kadar BBS için 18 gen [*BBS1*, *BBS2*, *ARL6 (BBS3)*, *BBS4*, *BBS5*, *MKKS (BBS6)*, *BBS7*, *TTC8 (BBS8)*, *BBS9*, *BBS10*, *TRIM32 (BBS11)*, *BBS12*, *MKS1 (BBS13)*, *CEP290 (BBS14)*, *WDPCP (BBS15)*, *SDCCAG8 (BBS16)*, *LZTFL1 (BBS17)* ve *BBIP1 (BBS18)*] tanımlanmıştır ve bilinen bu genler olguların %70-80'inde pozitif bulunmaktadır, olguların %5'inde ise triallelik geçiş gösterilmiştir (18).

BBS'de klinik tanı için belirlenmiş kriterlerden 4 majör ya da 3 majör ve 2 minör özelliğin olması yeterlidir (Tablo 2) (19,20). Geniş klinik ve genetik heterojenite BBS'de moleküler tanı ve genetik danışmanlık için zorluklar oluşturur. Son on yıl

Tablo 2. Bardet-Biedl sendromu için klinik tanı kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Rod-kon distrofisi • Obezite • Polidaktili • Erkeklerde hipogonadizm • Öğrenme güçlüğü • Renal anomaliler 	<ul style="list-style-type: none"> • Konuşmada gecikme • Gelişme geriliği • Brakidaktili/sindaktili • Ataksi/zayıf koordinasyon • Poliüri/polidipsi (Nefrojenik diabetes insipitus) • Sağırlık • Anosmi/hiposmi • Diabetes mellitus • Dental bozukluklar (Dizilim bozukluğu, hipodonti, yüksek arklı damak, küçük diş kökü) • Kardiyopati (Sol ventrikül hipertrofisi) • Konjenital kalp hastalığı • Hepatik fibrozis

çinde, mutasyon sıklığını tespit etmede birçok moleküler stratejiler denenmiştir. Bu stratejiler akraba evliliği olan ailelerde BBS genlerinin homozigosite haritalama yöntemi ile bağlantı analizini içermektedir. Birden fazla genin hastalıktan sorumlu olduğu düşünülürse moleküler tanı yöntemi olarak yeni nesil dizileme analizi öncelikli seçilmesi gereken genetik tanı yöntemi olmalıdır (21-24).

BBS tanısı olan bir bireyde hastalığın gidişatını belirlemek ve tedaviye yön vermek için, bazı rutin değerlendirmeler tavsiye edilir:

- 1) Görme keskinliği, görme alanı, ya da kırma kusurlarını belirlemek için oftalmolojik muayene,
- 2) Her iki cinsiyet için de genital muayene ve pelvik ultrasonografi,
- 3) Vücut-kitle indeksinin (VKİ) hesaplanması, VKİ>30 ise diyet başlanması,
- 4) Olası yapısal renal anomaliler açısından renal fonksiyon testleri ve ultrasonografik görüntüleme yapılması,
- 5) Bazal kan basıncı ölçülmesi,
- 6) Nefrojenik diabetes insipidus açısından sıvı alımı ve idrar çıkışının sorgulanması,
- 7) Kardiyak değerlendirme,
- 8) Diabetes mellitus açısından oral glukoz tolerans testi,
- 9) Pituitar fonksiyonların, karaciğer fonksiyonlarının ve lipid profilinin değerlendirilmesi,

10) İşitme testi,

11) Nörolojik muayene (21).

İlerleyici görme kaybını önlemede önerilen herhangi bir tedavi olmamasına rağmen, bir göz hekimi tarafından erken değerlendirme, takip, görmeye yardımcı teknik ve hareketlerin öğretilmesi yaşam standartlarını artırabilir. Obezite tedavisinde, diyet, egzersiz ve davranış terapileri de dahil olmak üzere çok yönlü yaklaşımın yararı vardır. Sendromun sekonder komplikasyonlarına yönelik rutin endokrinoloji ve genetik uzmanlarınca hastaların yakın takibi önem arz etmektedir.

Alström Sendromu

ALMS (OMIM#203800) çocukluk çağı obezitesi, çocuklukta artmış lineer büyümenin ardından erişkin kısa nihai boy, ilerleyici kon-rod distrofisi ve sensörinöral işitme kaybının eşlik ettiği çoklu organ tutulumu ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir sendromdur (25). Endokrinolojik komplikasyonlar; 2. veya 3. dekatta başlayan diabetes mellitus, akantozis nigrikansın eşlik ettiği hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi, hipergonadotropik hipogonadizm ve hipotiroidizmdir (26).

Çocukların genellikle doğum ağırlıkları normaldir ama ilk yıl içinde trunkal obezite gelişir. İlerleyici işitme kaybı bireylerin %70'inde ilk on yıl içinde

Tablo 3. Alström sendromu için tanı kriterleri

Yaş	Major kriterler	Minör kriterler
<2 yaş	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitif <i>ALMS1</i> mutasyonu ve/veya ALMS aile hikayesi • Görme bozukluğu (nistagmus, fotofobi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obezite • DKM/KKY
3-14 yaş	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitif <i>ALMS1</i> mutasyonu ve/veya ALMS aile hikayesi • Görme bozukluğu (nistagmus, fotofobi azalmış görme keskinliği, elektroretinogram ile tespit edilmiş kon distrofisi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obezite ve/veya insülin direnci • DKM/KKY hikayesi • İşitme kaybı • İleri kemik yaşı • Hepatik disfonksiyon • Renal yetmezlik
>15 yaş	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitif <i>ALMS1</i> mutasyonu ve/veya ALMS aile hikayesi • Görme bozukluğu (körlük, infantil veya çocukluk döneminde nistagmus hikayesi, elektroretinogram ile tespit edilmiş kon ve rod distrofisi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obezite ve/veya insülin direnci ve/veya tip 2 diyabet • DKM/KKY hikayesi • İşitme kaybı • Hepatik disfonksiyon • Renal yetmezlik • Kısa boy • Erkeklerde hipogonadizm • Kızlarda menstrüel düzensizlik ve/veya hiperandrojenizm

DKM/KKY : Dilate kardiyomiopatiye bağlı konjestif kalp yetersizliği, ALMS: Alström sendromu, *2 yaş altında 2 majör veya 1 majör + 2 minör, 3-14 yaş arasında 2 majör veya 1 majör + 3 minör, 15 yaş üzerinde 2 majör + 2 minör veya 1 majör + 4 minör kriter olması ile tanı konulur

ortaya çıkar (27). ALMS olgularının %60'ından fazlasında dilate veya restriktif kardiyomiopatiye sekonder kalp yetmezliği gelişir. %50 hastada gelişim basamaklarında gecikme olsa da zekaları normaldir. Karaciğer tutulumuna bağlı transaminaz yüksekliği, yağlanma, hepatosplenomegali görülür (28).

ALMS'nin klinik tanısı bebeklik, çocukluk ve genç erişkinlik dönemi boyunca ortaya çıkan kardinal bulgulara göre konulmaktadır (Tablo 3) (26,29). Yaşa bağlı tipik klinik özellikler ortaya çıksa da 6-8 yaşına kadar klinik belirtiler çok belirgin olmadığından tanı koymak erken infantil dönemde genellikle zordur.

ALMSI mutasyonu ALMS'de bilinen ve sorumlu tutulan tek genidir. ALMSI proteininin mikrotübül organizasyonu, intraflagellar transport, endozom geri dönüşümü ve hücre döngüsü düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. ALMS insidansı Türkiye'de nispeten yüksek orandadır ve en son yapılan bir çalışmada ALMSI mutasyonlarının büyük oranda heterojenite gösterdiği tespit edilmiştir (30).

ALMS tanılı bir bireyde hastalığın derecesini belirlemek için, tam detaylı bir anamnez ve fizik muayene ve ek incelemeler önceliklidir. İlerleyici organ tutulumunu önlemek için hiçbir tedavi yoktur. Buna rağmen hastalar rutin aralıklarla olası gelişebilecek komplikasyonlara yönelik BBS'de olduğu gibi izlenmelidir. Şiddetli obezitenin önüne geçilmesi ve bazı yaşam tarzı değişiklikleri hipergliseminin şiddetini azaltabilir ve diabete ilerlemeyi yavaşlatmada fayda sağlayabilir.

Obezite ile ilişkili erken başlangıçlı retina dejenerasyonu pediatrik oftalmoloji pratiğinde bir tanı ikilemi doğurabilir. Genetik olarak farklı sendromlar olmasına rağmen BBS ve ALMS arasındaki klinik örtüşme kimi zaman tanıda zorluğa neden olmaktadır (28). Tanının kesinleştirilmesi için moleküler genetik analiz yöntemleri yardımcı olacaktır ki BBS için birçok gen bölgesi bildirilmişken ALMS için şimdiiye kadar tanımlanmış bir gen bölgesi (ALMSI) mevcuttur.

Sonuç

Sendromik obezite farklı gen ya da kromozom bozukluklarıyla ortaya çıkar, obeziteye ek olarak dismorfik bulgular, mental retardasyon, gelişimsel anomaliler de eşlik eder. Ekzojenik ve monojenik obezite dâhil olduğu durumlarda sendromik

obeziteye yaklaşırken hormonal değerlendirmenin yanında hasta ek dismorfik özellikleri, oftalmolojik, dental, kardiyak, renal, nörolojik sistem yönünden de değerlendirilmelidir. Tanının doğrulanması ve aileye genetik danışmanlık hizmeti de verilebilmesi için genetik tanı yöntemlerinden yararlanılmalıdır.

Çocukluk döneminde obezite tanısının erken ve doğru olarak konulması, nedenlerinin ve eşlik eden hastalıkların saptanması, hastanın iyi izlenip gereken müdahalelerin zamanında yapılması ile obezitenin erişkin döneme yansması ve komplikasyonları önlenebilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Hatice Mutlu Albayrak, Dizayn: Hatice Mutlu Albayrak, Veri Toplama veya İşleme: Hatice Mutlu Albayrak, Beray Selver Eklioğlu, Analiz veya Yorumlama: Hatice Mutlu Albayrak, Beray Selver Eklioğlu, Literatür Arama: Hatice Mutlu Albayrak, Beray Selver Eklioğlu, Yazan: Hatice Mutlu Albayrak.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz F. Obesity in Children. In: Lifshitz F, (ed). Pediatric Endocrinology. 5th ed. London: Informa Healthcare; 2009:273-7.
2. Savona-Ventura C, Savona-Ventura S. The inheritance of obesity. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015;29:300-8.
3. Mason K, Page L, Balıkcıoğlu PG. Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children. Pediatr Ann 2014;43:218-24.
4. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Eur J Hum Genet 2009;17:3-13.
5. Rocha CF, Paiva CL. Prader-Willi-like phenotypes: a systematic review of their chromosomal abnormalities. Genet Mol Res 2014;13:2290-8.
6. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics 1993;91:398-402.
7. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. Pediatrics 2001;108:92.

8. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. 1998 Oct 06 [updated 2014 Jan 23]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
9. Kim SJ, Miller JL, Kuipers PJ, German JR, Beaudet AL, Sahoo T, et al. Unique and atypical deletions in Prader-Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2012;20:283-90.
10. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:12-20.
11. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader Willi syndrome? *Arch Dis Child* 2014;99:166-70.
12. Aycan Z, Baş VN. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6:62-7.
13. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1998;157:890-3.
14. Oto Y, Obata K, Matsubara K, Kozu Y, Tsuchiya T, Sakazume S, et al. Growth hormone secretion and its effect on height in pediatric patients with different genotypes of Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158:1477-80.
15. Gilmour J, Skuse D, Pembrey M. Hyperphagic short stature and Prader-Willi syndrome: a comparison of behavioural phenotypes, genotypes and indices of stress. *Br J Psychiatry* 2001;179:129-37.
16. Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, et al. Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1443-9.
17. Varela MC, Kok F, Setian N, Kim CA, Koiffmann CP. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients. *Clin Genet* 2005;67:47-52.
18. Beales PL, Katsanis N, Lewis RA, Ansley SJ, Elcioglu N, Raza J, et al. Genetic and mutational analyses of a large multiethnic Bardet-Biedl cohort reveal a minor involvement of BBS6 and delineate the critical intervals of other loci. *Am J Hum Genet* 2001;68:606-16.
19. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl Syndrome. 2003 Jul 14 [updated 2014 Feb 20]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>
20. M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet-biedl syndrome. *Mol Syndromol* 2014;5:51-6.
21. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet* 1999;36:437-46.
22. Abu Safieh L, Aldahmesh MA, Shamseldin H, Hashem M, Shaheen R, Alkuraya H, et al. Clinical and molecular characterisation of Bardet-Biedl syndrome in consanguineous populations: the power of homozygosity mapping. *J Med Genet* 2010;47:236-41.
23. Billingsley G, Deveault C, Héon E. BBS mutational analysis: a strategic approach. *Ophthalmic Genet* 2011;32:181-7.
24. Janssen S, Ramaswami G, Davis EE, Hurd T, Airik R, Kasanuki JM, et al. Mutation analysis in Bardet-Biedl syndrome by DNA pooling and massively parallel resequencing in 105 individuals. *Hum Genet* 2011;129:79-90.
25. Joy T, Cao H, Black G, Malik R, Charlton-Menys V, Hegele RA, et al. Alstrom syndrome (OMIM 203800): a case report and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:49.
26. Marshall JD, Bronson RT, Collin GB, Nordstrom AD, Maffei P, Paisey RB, et al. New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch Intern Med* 2005;165:675-83.
27. Marshall JD, Paisey RB, Carey C, Macdermott S. Alström Syndrome. 2003 Feb 07 [updated 2012 May 31]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K (eds). GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1267/>
28. Aliferis K, Hellé S, Gyapay G, Duchatelet S, Stoetzel C, Mandel JL, et al. Differentiating Alström from Bardet-Biedl syndrome (BBS) using systematic ciliopathy genes sequencing. *Ophthalmic Genet* 2012;33:18-22.
29. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alström syndrome: genetics and clinical overview. *Curr Genomics* 2011;12:225-35.
30. Ozantürk A, Marshall JD, Collin GB, Düzenli S, Marshall RP, Candan Ş, et al. The phenotypic and molecular genetic spectrum of Alström syndrome in 44 Turkish kindreds and a literature review of Alström syndrome in Turkey. *J Hum Genet* 2015;60:1-9.