

Nové možnosti diagnostiky příčin mentální retardace u dětí

MUDr. Andrea Hladíková, Ph.D., MUDr. Dagmar Grečmalová, Mgr. Dita Černá, MUDr. Eva Šilhánová

Oddělení lékařské genetiky, FN Ostrava

Mentální postižení dětí i dospělých představuje závažný zdravotní i sociální problém. Příčiny mentální retardace mohou být jak vrozené, tak i získané, neobjasněných však zůstává až 75 % případů. Moderní pokrok v cytogenetických rozlišovacích metodách dovolil objasnit etiologii až 10% dosud nejasných mentálních retardací vyšetřením tzv. subtelomerických přestaveb, které nejsou detekovatelné klasickým cytogenetickým vyšetřením. Autoři referují o možnostech této nové diagnostiky a popisují kazuistiku 4letého chlapce sledovaného od kojeneckého věku s klinickými projevy těžké mentální retardace. Při zavedení multiprobe FISH metody autoři pro upřesnění genetické diagnózy indikovali vyšetření subtelomerických oblastí a zjistili, že se u chlapce jedná o mužský karyotyp s derivovaným chromozomem vzniklým z kryptické translokace mezi chromozomy 8 a 12 maternálního (od matky) původu. Matka dítěte je zdravá a je přenašečkou vyvážené translokace chromozomů 8 a 12. V České republice disponuje možnostmi uvedené diagnostiky naše pracoviště a Ústav biologie a lékařské genetiky UK 2. LF a FN Praha-Motol.

Klíčová slova: mentální retardace, cytogenetické rozlišovací metody, FISH, subtelomerická přestavba chromozomů.

New diagnostic tools in mental retardation

Mental retardation in children and adults is a serious medical and social problem. There are many causes of mental retardation, but specific reason is found in only 25 % of cases. Recent progress in cytogenetic methods explained etiology of 10% before unexplained mental retardation due to detection of subtelomeric rearrangements, not visible by conventional cytogenetic analysis. The authors refer about this modern diagnostic tools and present a case report of 4-years-old boy, who was investigated since infancy because of clinical symptoms of severe mental retardation. Only at the age of 4 years, when multiprobe FISH method was introduced to specify genetic diagnostic the authors were able to identify the subtelomeric deletion of chromosome 8 and telomeric trisomy of chromosome 12 – deletion in subtelomeric area 8p and trisomy in telomeric area 12p, which the child inherited from his healthy mother. Cytogenetic examination of subtelomeric rearrangement of chromosomes provide only two hospitals in Czech Republic – our department in Ostrava and Department of Biology and Medical Genetics University hospital Motol and 2nd Faculty of Medicine, Charles University Prague.

Key words: mental retardation, cytogenetic methods, FISH, subtelomeric rearrangement of chromosomes.

Pediatr. prax, 2012, 13(3): XI–XV

Úvod

Mentální retardace (MR) je stav, při kterém dojde k zástavě nebo neúplnému duševnímu vývoji. MR je charakterizována narušením dovedností přispívajících k povšechné úrovni inteligence, tj. poznávacích, řečových, pohybových a sociálních schopností (podle MKN – 10, tabulka 1). MR se může vyskytovat izolovaně, nebo společně s jakoukoli jinou duševní nebo tělesnou poruchou. Postihuje asi 1–3 % obyvatelstva. MR jedinci mohou být postiženi celou řadou duševních poruch, jejichž prevalence je u nich přinejmenším 3–4x častější než v běžné populaci. Děti s opožděným rozumovým vývojem, u kterých k zaostávání vývoje došlo z jiných příčin, než je poškození mozku (sociální zanedbanost, nepodnětné výchovné prostředí, nekorigované nebo pozdě podchycené smyslové vady), nejsou považovány za mentálně retardované. Termín pseudoooligofrenie (zdánlivá mentální retardace), dříve též sociální debilita (intelligenční kvocient bývá snížen o 10–20 bodů), je v současné době nahrazen pojmem

hraniční pásmo mentální retardace nebo mentální subnorma.

Mentální retardace u dětí

Mentální retardace představuje heterogenní skupinu onemocnění. Pro definitivní diagnózu by měla být přítomna snížená úroveň intelektových funkcí, vedoucí ke snížené schopnosti přizpůsobit se denním požadavkům běžného sociálního prostředí. Přidružené duševní nebo tělesné poruchy mají velký vliv na klinický obraz a používání jakýchkoli dovedností. **Příčiny**

mentální retardace mohou být jak vrozené (do 3 let věku dítěte), tak získané. Z hlediska **období vzniku** lze příčiny MR rozdělit na období prenatální, perinatální a postnatální. Z hlediska **povahy působícího inzulitu** na MR způsobenou infekčními příčinami (např. infekce CNS, kongenitální CMV infekce, rubeola, toxoplazmóza, u adolescentů následky klíšťové meningoencefalitidy, těžké septické stavy), poruchami metabolismu (např. dědičné poruchy metabolismu, střežadavé nemoci), hormonálními dysbalancemi (např. kongenitální hypotyreóza, hypogly-

Tabulka 1. Určení stupně mentální retardace (MR) podle MKN-10

Číslo diagnózy	Stupeň mentální retardace	Rozmezí IQ
F 70	lehká MR	IQ 50–69
F 71	středně těžká MR	IQ 35–49
F 72	těžká MR	IQ 20–34
F 73	hluboká MR	IQ 19 a méně
F 78	jiná MR	stanovení stupně mentální retardace je nesnadné pro přidružené somatické nebo senzorycké postižení, patří sem těžké poruchy chování, autismus
F 79	nespecifikovaná MR	MR je prokázána, ale nelze určit stupeň

kemie při špatně kompenzovaném diabetu, hyperbilirubinemie v novorozeneckém věku), nutričními faktory (malnutrice jakékoliv původu), morfologicko-anatomickými abnormalitami (např. tvarové deformity lbi – skafocelalie, plagiocelalie, hydrocefalus, Dandy-Walkerova anomálie, holoprosencefalie, cysty, ageneze corpus callosum), toxickými a toxometabolickými změnami (např. děti matek alkoholiček, drogově závislých, dekompenzovaná epilepsie, jakákoliv těžká intoxikace), traumatem (intrakraniální krvácení, závažné úrazy hlavy obecně), hypoxií (intrauterinní asfyxie, časný asfyktický syndrom, jakákoliv hypoxie u dítěte – komplikovaný průběh laryngitidy nebo epiglotitidy, všechny stavy vyžadující umělou plicní ventilaci), genetickými příčinami a početnou skupinou nezařazených (neurčených) příčin.

Děti s MR představují styčnou problematiku pediatriů, dětských neurologů, pedopsychiatrů, pedopsychologů, pracovníků pedagogicko-psychologických poraden a klinických genetiků. I přes multidisciplinární péči zůstává **nevysvětlených (idiopatických) až 50–75 % případů** (1).

Algoritmus vyšetření u dítěte s mentální retardací

Děti s MR jsou obvykle sledované řadou odborníků (obvodní pediatr, dětský neurolog, dětský psycholog, pedopsychiatr). Dítě absoluuje laboratorní vyšetření (iontogram, hepatální testy, kreatinin, urea, kyselina močová, glykemie, amoniak, laktát, zánětlivé parametry), vyšetření dědičných poruch metabolismu, magnetickou rezonanci mozku, event. CT vyšetření mozku, EEG vyšetření včetně vyšetření ve spánkové laboratoři. U dítěte se stanovuje stupeň mentální retardace (tabulka 1), hodnotí se jeho psychomotorický vývoj, inteligenční, emoční a sociálně-adaptační úroveň, řečové a společenské dovednosti. Podle přidružených onemocnění pak navazují konziliární vyšetření (ORL, oční, kardiolog, nefrolog). Ke **genetickému vyšetření je indikováno** dítě, u kterého veškeré dostupné výsledky anamnézy, klinického stavu, laboratorních, zobrazovacích a konziliárních vyšetření neodhalí příčinu vzniku mentální retardace, nebo dítě, kde jasný klinický a fenotypový projev svědčí pro genetickou příčinu MR (např. Downův syndrom).

V ambulanci lékařské genetiky je dítě s mentální retardací vyšetřováno v doprovodu obou rodičů, vítána a vhodná je i přítomnost sourozenců. Nedílnou součástí genetického vyšetření je opět **podrobná anamnéza** – údaje o perikoncepčním a postkoncepčním období, zdravotním stavu matky a plodu v průběhu in-

trauterinního a perinatálního období, výsledky prenatalních screeningových vyšetření (tzv. I. trimestrální screening a v některých případech i II. trimestrální screening, výsledky prenatalních ultrazvukových vyšetření, fetální echokardiografie případně tzv. „velkého“ genetického ultrazvuku ve 21.–22. týdnu gravidity). Genetická anamnéza je velmi podrobná a časově náročná. Stěžejní jsou údaje o průběhu a vedení porodu, stavu dítěte v průběhu postnatální adaptace (zda bylo dítě donošené, zda byla porodní hmotnost adekvátní délce gravidity, jestli nešlo o IUGR – intrauterinní růstovou retardaci plodu). U předčasně narozených dětí se ptáme na týden dokončené gravidity, na důvod předčasného porodu, na abrupci placenty nebo na hypoxii, zda bylo dítě křížené, jaká byla hodnota Apgar skóre, jestli proběhla novorozenecká žloutenka nebo jiné patologické stavy, jako jsou křeče, hyperkalcemie, hypoglykemie, jestli byl nutný pobyt na novorozenecké intenzivní péči a zda byla nutná umělá plicní ventilace, případně dlouhodobá oxygenoterapie. U nezralých dětí se ptáme na aplikaci kortikoidů a aminoglykosidů. Zajímá nás ultrazvukový nálezn na mozku (vrozené změny, přítomnost krvácení, hydrocefalus). Z hlediska vlastního postižení je nutné zjišťovat **začátek a druh klinických projevů** (kdy bylo zachyceno opožďování v psychomotorickém vývoji, zda byl tento proces pozvolný nebo došlo ke skokovému zhoršení, jestli nedošlo k náhlé změně psychomotoriky po zevním inzultu, například po očkování nebo infekčním onemocnění). Zjišťujeme, zda byla pozorována hypertonie, nebo naopak hypotonická porucha – např. hypotonie v útlém věku je typická pro děti s Prader-Williho syndromem). Ptáme se, kdy nastoupil řečový projev, jaká je jemná motorika, jak je na tom dítě s udržováním čistoty). Je důležité, zda se dítě vyvíjelo fyziologicky a došlo k regresi již získaných dovedností (typické např. pro dívky s Rettovým syndromem, často i u syndromu fragilního X chromozomu), nebo zda je vývoj celkově od začátku opožděný. Pátáme po autistických rysech osobnosti. Důležitý je charakter a rychlost rozvoje příznaků mentálního deficitu a přidruženého klinického obrazu. Cílené dotazy směřují k **režimu dítěte** – zachovává dítě fyziologický rytmus spánku a bdění, nebo má převrácený režim dne? – inverze je typická např. pro děti s Angelmanovým syndromem. Zjišťujeme, jestli nemělo dítě potíže s krmením a polykáním (potíže s krmením od porodu se pozorují u dětí s Prader-Williho, ale i Noonanova a neuro-kardio-facio-kutánního syndromu), jaký má vztah k jídlu (u starších

dětí s Prader-Williho syndromem je hyperfagie). Zajímavá je informace, jaký má dítě vztah k vodě (rodiče dětí s Angelmanovým syndromem potvrdí, že tyto děti milují vodu!). V **rodinné anamnéze** se klinický genetik zaměřuje na chronické onemocnění matky (diabetes mellitus, epilepsie). Důležitý je věk matky v době porodu dítěte (vyšší věk matky je spojován s vyšší frekvencí výskytu chromozomálních abnormalit), cenná je informace o opakovaných potratech (ve kterém týdnu gravidity a z jakých příčin), o prodělaných virových horečnatých stavech matky během prvního trimestru, jakož i o užívání léků během prvních týdnů gravidity. Vyšší věk otců může být příčinou čerstvé autosomálně dominantní či gonosomální mutace (syndromy Noonan, Costello, Marshall-Smith, či syndrom fragilního X chromozomu, Duchennova muskulární dystrofie (DMD) dcery – přenašečky). V rodině se zjišťuje výskyt stejných, podobných nebo i částečně shodných klinických projevů postižení v rámci mentální retardace, jaké se projevují u dítěte (probanda). Zjištěné údaje o odchylkách ve zdravotním stavu, diagnostikovaných onemocněních a příčinách úmrtí příbuzných od obou rodičů jsou podkladem pro **vypracování rodokmenu a tzv. genealogické analýzy**.

Podstatnou součástí diagnostiky genetických patologických stavů je kromě základního **klinického vyšetření** i odhalení a zhodnocení tzv. **malých a velkých somatických anomálií** morfologického charakteru u pacienta. Klinický genetik zaměřuje svoji pozornost na: celkovou tělesnou výšku pacienta s hodnocením podle percentilových grafů (změna ve smyslu nadměrného růstu nebo růstové retardace), habitus pacienta (obezita se vyskytuje např. u dětí s Prader-Williho syndromem, naopak astenie u chlapců se syndromem fragilního X chromozomu), obvod hlavy (obvod hlavy nad 50. percentil je např. patognomonickou známkou pro chlapce s fragilním X-chromozomem, mikrocefalie je častá u dětí s těžkými chromozomálními přestavbami), tvarové anomálie lbi (např. plagiocelalie není známkou špatného polohování dítěte jeho rodiči, ale patří do souboru příznaků dětí s Angelmanovým syndromem!). Genetik dále sleduje řečové projevy dítěte (hrubý a drsný hlas je typický pro syndrom Cornelia de Lange nebo Smith-Magenisův syndrom), velmi pečlivě vyšetří kůži (skvrny barvy bílé kávy, pigmentové névy), vlasy (vlasové víry, vlasová hranice, alopecia areata), zevní genitál (zejména u chlapců uložení a tvar testes). Důležitým znakem je barva kůže, vlasů a duhovky (např. se narodí atypicky světlé, modrooké dítě s Angelmanovým syndromem v rodině, kde ostatní členové mají tmavý

fototyp). Zaznamenávají se odchylky v oblasti očí (epikanty, široce uložené oční štěrby, anomálie duhovky – např. hvězdicovitá duhovka u dětí s Williams-Beurenovým syndromem), srostlé obočí (typická známka pro syndrom Cornelia de Lange), anomálie v oblasti uší (modelace zevního ucha, preaurikulární výrůstky, odstávající nebo nízké nasedající uši), změny v oblasti nosu a úst (široký kořen nosu, anomálie zubů, aberantní frenulum, gotické patro, rozštěpy, hypoplázie mandibuly, progenie, atd.). Na rukou si klinický genetik všimá: klinodaktylie (vybočení distálního článku prstu z osy, tzv. „rohličkový malík“), arachnodaktylie (dlouhé tenké prsty), atypických dermatoglyfických náleží (např. hluboké dlaňové rýhy), hypoplázie a různých tvarových anomálií nehtů. Na nohou hledá asymetrie délky prstů, klinodaktylie, kožní parciální syndaktylie, široké mezery mezi palcem a druhým prstem, pedes planoalgi atd. Z anomálií hrudníku pak krátké sternum, pectus excavatum nebo lateralizaci mamil.

Po vyšetření rodiny, dítěte a vypracování rodokmenu indikuje klinický genetik vyšetření **karyotypu** – chromozomální analýzy, tzv. **klasické cytogenetické vyšetření**. Kromě známých genetických syndromů (jako je např. Downův, Pataův, Edwardsův syndrom nebo syndrom cri du chat – kočičko křiku atd.) spojených s různým stupněm mentálního postižení existují i případy, které nelze zařadit do známých syndromologických jednotek. U těchto jedinců lze nalézt různé typy chromozomálních přestaveb, a to jak numerické, tak i strukturální (translokace, inverze nebo ring-chromozomy), které se týkají jak autozomů, tak heterochromozomů (X a Y).

Na podkladě syndromologické analýzy fenotypu indikujeme **cílené molekulárně cytogenetické** vyšetření k detekci mikrodelečních syndromů (např. Angelmanův syndrom, Prader-Williho syndrom, Williams-Beurenův syndrom, Rubinstein-Taybiho syndrom, Smith-

Magenisův syndrom, Di Georgeův syndrom, Miller-Dieckerův syndrom) případně molekulárně-genetickou analýzu k ověření diagnózy (např. syndromu fragilního X chromozomu, Smith-Lemli-Opitzova syndromu, Steinertovy myotonické dystrofie, tuberózní sklerózy, neuro-kardio-facio-kutánního syndromu, Marshall-Smithova syndromu apod.).

Nejčastějšími aberacemi jsou intersticiální a subtelomerické mikrodelece a mikroduplikace, které vznikly chybnou segregací chromozomů s balancovanou translokací při meioze anebo nerovnoměrným crossing-overem. Klasické cytogenetické pruhování neumožňuje detekci telomerických a chromozomálních změn, neboť při běžné cytogenetické analýze lze rozlišit 400–550 pruhů v haploidní sadě a rozsah změn 5–10 Mb DNA. Ani G-pruhování na nejvyšší úrovni představující asi 850–1 000 pruhů v haploidní sadě a detekci chromozomální anomálie v rozsahu 2–5 Mb v mnohých případech nedostačuje. Přestavby menšího rozsahu klasické cytogenetické metody neumožňují rozpoznat. Pokrok v molekulární cytogenetice poskytl přesnější (jemnější) vyšetřovací metody, **vyšetření subtelomerických přestaveb či array CGH**, které jsou indikovány u dětí s neobjasněnou etiologií mentální retardace.

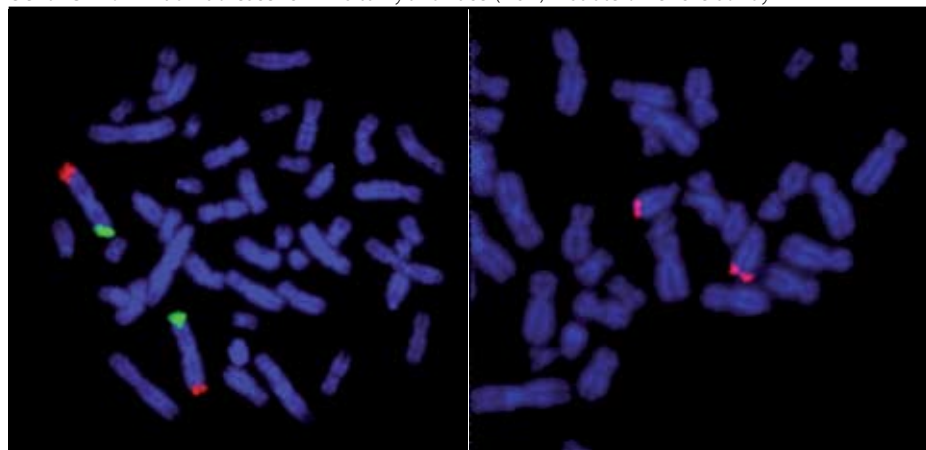
Principy metody detekce subtelomerických přestaveb

Telomery tvoří „ochrannou čepičku“ chromozomu, která chrání volné konce před fúzí s jinými chromozomy a brání degradaci konců chromozomu (3). Bezprostředně proximálně leží tandemové repetice nebo teloméře přidružené repetice (TAR) rozdělené mezi dvě oblasti: distální oblast obsahuje krátké repetice společné pro většinu chromozomů, zatímco více proximální oblast obsahuje dlouhé sekvence společné pro málo chromozomů. Jedinečná chromozomál-

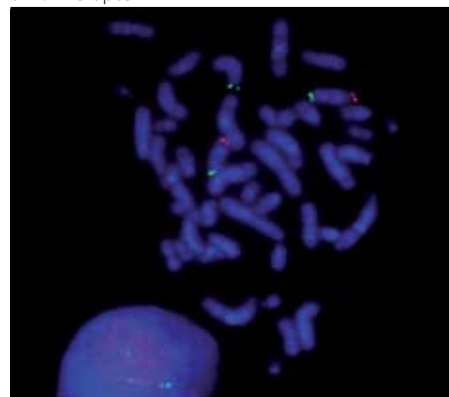
ně specifická DNA je lokalizována proximálně od TAR regionu, 100–300 kb od konce každého chromozomu (3). Telomerické oblasti lidských chromozomů mají nejvyšší genovou hustotu v genomu. Proto se chromozomální změny týkající se konců chromozomů ukazují jako důležité v otázce genetických onemocnění. Na důležitost subtelomerických chromozomálních změn jasně poukazuje sledování jejich asociace s idiopatickými mentálními retardacemi a kongenitálními abnormalitami. Je známo, že množství kandidátních genů participujících na již poznaných syndromech se nachází v oblasti telomer (4).

Vysoký stupeň sekvenční podobnosti mezi telomerovými regiony nehomologických chromozomů může způsobit nesprávnou rekombinaci během meiózy, která se nazývá „crosstalk“, což vede k subtelomerickým deletcím a/nebo duplikacím. Protože jsou **telomery** extrémně genově bohaté, **delece nebo duplikace** (dokonce i malých částí v těchto oblastech) mohou mít **vážné fenotypové následky** (5). Izolace subtelomerických klonů specifických pro telomery všech chromozomů společně s FISH a Chromoprobe Multiprobe technologií dali předpoklad **praktické molekulární cytogenetice** k řešení rutinního telomerického screeningu. Test na bázi FISH (fluorescentní in situ hybridizace, jejímž principem je navázání sondy DNA, označené fluorochromy, na specifické místo DNA, což je způsobeno komplementaritou mezi sondou a danou oblastí na DNA, obrázek 1 až 4) a s využitím multisondové technologie umožňuje detekovat každou telomeru s použitím pouze jednoho mikroskopického sklíčka pro každého pacienta. Kromě zmíněného vyšetření FISH existují i další metodiky, jako např. CGH (komparativní genová hybridizace), která umožňuje provádět srovnávací analýzu chromozomových změn celého genomu během jedné hybridizační reakce, HR-CGH (komparativní genomová hybridizace

Obrázek 1. Příklad fluorescenční in situ hybridizace (FISH) – subtelomerické sondy



Obrázek 2. FISH – proband (subtelomerická sonda 8ptel – zelená, 12ptel – červená), parciální trizomie 8ptel



s vysokým rozlišením), touto technikou lze určit i drobné delece DNA sekvencí a studovat abnormality v oblastech chromozomů, které jsou při klasické technice s CGH analýzy vyloučeny, např. úseky telomer. Array-CGH je variantou CGH a dosahuje rezolučního rozpětí pod 100 kb.

Do současnosti bylo publikováno více než 20 studií zabývajících se diagnostikou idiopatické MR, jejíž příčinou jsou subtelomerické přestavby. V české literatuře byla na toto téma v roce 2007 publikována práce Seemanové, a kol. (6). Podle literárních údajů až u **10 % dětí s nevysvětlitelnou mentální retardací** byly zjištěny **přestavby v subtelomerické** oblasti (7–12).

Kazuistika

Na naše pracoviště byl ke genetické konzultaci odeslán 4letý chlapec. Z anamnestických údajů uvádíme: dítě je z 5. gravidity (1 × UPT, 1 × spont. abort, 2 starší bratři zdraví), matka v těhotenství léčena pro hypertenzi. Porod spontánní, záhlavím, PH 3072 g/50 cm, 2 dny fototerapie pro novorozenecký ikterus. Kojený byl 8 měsíců, somaticky prospíval. Ve 2 letech byl operován pro retenci varlete vlevo, opakovaně byl hospitalizován na dětské neurologii. Nemocný nebývá. Od útlého dětství je sledován dětským neurologem, ORL lékařem, dětským psychologem, pedopsychiatrem a logopedem. Od počátku vývoje bylo u dítěte opoždění zejména ve složce hrubé motoriky, započata rehabilitace pro hypotonii od 4 měsíců věku na doporučení dětského lékaře, s postupným pozvolnějším vývojem (lezl po čtyřech od 15 měsíců, samostatná chůze od 2 let), s výrazným opožděním ve složce řeči (nyní ve 4 letech umí do 5 slov). V topickém nálezu dominuje psychomotorická retardace s opožděným vývojem řeči, reziduální hypotonický syndrom, na EEG abnormní pozadí ve středně těžším stupni, na pomalém pozadí se opakují paroxysmy generalizované specifické abnormality v podobě polySW komplexů 1–2 sec. trvání, nasazen Convulex (v lednu 2010), MR mozku je negativní, foniatrické vyšetření prokazuje pravostrannou převodní sluchovou poruchu, EMG neprokazuje polyneuropatii ani myopatii. Výsledek vyšetření zaměřený na dědičné poruchy metabolismu byl negativní. Základní laboratorní hodnoty jsou v normě.

Při klinicko-genetickém vyšetření chlapce: hmotnost 19 kg, výška 105 cm, obvod hlavy 50 cm, je eutrofický. Psychicky je klidný, vyhoví pouze ojedinělým výzvám – porucha percepce, projev neartikulovaný, těžká mentální retardace. Kůže je čistá, v obličejí mírná stigmatizace, široký kořen nosu, menší oči, pravé oko je menší,

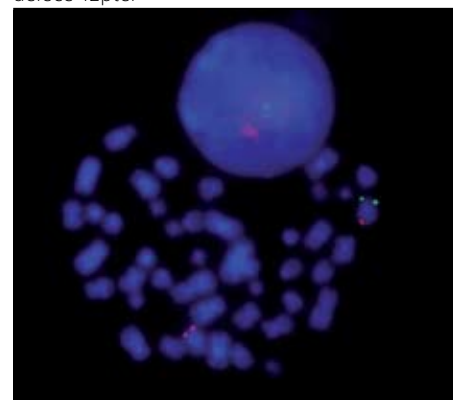
konvergentní strabismus vlevo výrazný, patro plné. Břicho a hrudník bez patologií, jen lateralizace prsních bradavek, povšechně snížený svalový tonus na končetinách, nález na dlaňových rýhách bez pozoruhodností. Páteř s lehce zvýrazněnou bederní lordózou. Stoj a chůze: došlapuje na celé plošky, batolecí kroky s horší koordinací, pedes planovalgi. Genitál je chlapecký, testes in situ, bez zjevné patologie. Dítě má velmi blízký vztah s maminkou, k cizím je nevěřivý, bez slovního projevu (obrázek 5). Důležité údaje zjištěné analýzou rodokmenů: v rodině matky – její bratr (r. 1969): zdravý, jeho syn (r. 1992) má epilepsii a těžkou formu postižení, která vyžaduje ústavní péči (genetické vyšetření u chlapce bylo provedeno před 10 lety na jiném pracovišti s normálním nálezem karyotypu), matčin bratr má ještě 1 mladší zdravou dceru. Matčina sestra zemřela ve věku 31 let na lymfom, má 1 zdravou dceru. Z otcovy strany bez specifické genetické zátěže.

U chlapce jsme vyšetřili jeho chromozomální výbavu, která byla s nálezem normálního mužského karyotypu 46,XY. Vzhledem k těžké mentální retardaci bylo indikováno speciální vyšetření **FISH ke zjištění subtelomerických přestaveb** s nálezem 46,XY.ish der (8)t (8; 12)(p23.1;p13.1) (D8S2333-, clone496A11+). Byl nalezen derivovaný chromozom 8 s parciální delecí 8ptel a parciální trizomií 12ptel (obrázky 2 a 3). Subtelomerické oblasti ostatních chromozomů jsou v normě.

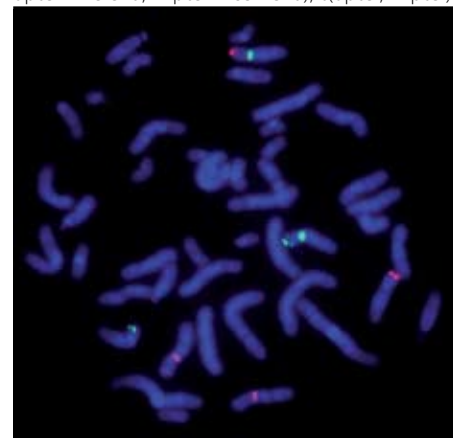
Uvedená změna chromozomální výbavy je raritní, v literatuře jsou popsány kazuistiky jedinců s podobným postižením, při určení prognózy dítěte však nelze jednoznačně určit vývoj, jakým se bude klinický stav chlapce ubírat. Na základě výsledku vyšetření subtelomerických regionů byli vyšetřeni chlapcovi rodiče. U matky byla zjištěna balancovaná translokace krátkých ramen chromozomů 8 a 12, karyotyp 46, XX, t (8; 12)(p23.1;p13.1) (obrázek 4). U chlapce se tedy jedná o mužský karyotyp s derivovaným chromozomem vzniklým z kryptické (skryté) translokace mezi chromozomy 8 a 12 maternálního původu. Matka chlapce z naší kazuistiky je **zdravý nosič vyvážené** (balancované **translokace**), kdy její děti jsou v 50% riziku, že zdědí „chybný“ maternální genetický materiál (nevyvážený, tj. některé části chromozomů chybí a naopak některé jsou nadbytečné) s následným těžkým fenotypovým projevem a těžkou mentální retardací.

Rodiče probanda však již další těhotenství neplánují. K vyšetření subtelomerických oblastí byli indikováni 2 starší bratři probanda (zda rovněž nejsou zdraví nositelé balanco-

Obrázek 3. FISH – proband (subtelomerická sonda 12ptel – zelená, 12qtel – červená), parciální delece 12ptel



Obrázek 4. FISH – matka probanda (CEP8 – zelená, 8ptel – zelená, 12ptel – červená), t(8ptel; 12ptel)



Obrázek 5. Fenotyp chlapce z naší kazuistiky



vané translokace) – zjistili jsme ale normální mužský karyotyp, 46,XY, beze změn v subtelomerických oblastech. Další členové rodiny ze strany matky jsou nyní rovněž indikováni k vyšetření subtelomerických regionů. Jedná se o sourozence a rodiče matky, a zejména o postiženého syna matčina bratra, u kterého klasickým cytogenetickým vyšetřením nedošlo k odhalení chromozomální přestavby. Riziko narození postiženého dítěte tak hrozí i jeho dosud nevyšetřené zdravé sestře.

Diskuze a závěr

Základním úkolem genetické konzultace je poskytnout dítěti s geneticky podmíněným patologickým stavem a jeho rodičům dostatek informací o charakteru tohoto patologického stavu a o jeho dalším průběhu, případně možnostech léčby (klinické prognózy poruchy), o výši rizika opakovaného výskytu postižení u dalších dětí rodičů a u dalších příbuzných (určení, zda se jedná o de novo mutaci, nebo jde o již zděděnou nemoc) a o možnostech a způsobu jeho prevence (genetické prognózy reprodukce).

V současnosti je snaha posunout diagnostiku dětí s MR do co nejnižších věkových skupin, aby cílená rehabilitace a speciální pedagogické metody umožnily dětem s handicapem se integrovat co možná nejlépe do běžné společnosti. Mnoho z těchto pacientů lze diagnostikovat na základě klinického obrazu a jistých fenotypových zvláštností již v novorozeneckém období, kdy vlastně diagnostika „předbíhá“ rozvoj klinických příznaků a (i když jistého pozdějšího) mentálního deficitu. Naopak, některé děti i přes veškerou snahu všech zainteresovaných odborníků zůstávají dlouhá léta bez stanovení příčin vzniku jejich mentální retardace. U této skupiny dětí lze díky rozvoji moderních cyto-

genetických metod odhalit podstatu některých genetických příčin odpovědných za mentální retardaci.

Subtelomerické delecce jsou nejčastější subtelomerické aberace, které způsobují idiopatickou mentální retardaci, v 94% případů jsou tyto delecce tvořeny de-novo a častěji se vyskytují u pacientů s těžkou mentální retardací než u mentální retardace lehčího stupně (12).

Vyšetření subtelomerických přestaveb se doporučuje ve všech případech těžké idiopatické mentální retardace nebo u dětí s atypickým fenotypem (dysmorfické faciální rysy, zvláště mikrocefalie, dysplastické ušní boltce, růstová porucha, atypické dermatoglyfy). Dosud však nebyly zjištěny žádné signální klinické příznaky, které by pomohly indikační okruh pacientů vhodných pro toto vyšetření zúžit (6).

V případě zjištění změn v subtelomerické oblasti je důležité vyšetřit rodiče dítěte a rozhodnout, zda se jedná o čerstvě vzniklou mutaci, či translokaci zděděnou od jednoho z rodičů – zdravých přenašečů, která by měla dopad nejen na genetickou prognózu jejich další reprodukce, ale i pro plánování potomstva sourozenců a sourozenců rodičů (6). U čerstvě vzniklých (tzv. de novo) aberací lze rodinu uklidnit stanovením příznivé prognózy pro reprodukci, u děděných mutací můžeme rizikovým rodinám nabídnout prenatální nebo i předimplantační diagnostiku.

Literatura

1. Chetan GK, Manjunatha KR, Venkatesh HN, et al. Cytogenetic studies of idiopathic mental retardation: A report. *Int J Hum Genet* 2010; 10(1–3): 33–39.
2. Baroncini A, Rivieri F, Capucci A, et al. FISH screening for subtelomeric rearrangements in 219 patients with idiopathic mental retardation and normal karyotype. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 388–396.

3. Meffort HC, Trask BJ. The complex structure dynamic evolution of human subtelomeres. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 91–102.
4. Walter S, Sandig K, Hinkel GK, et al. Subtelomeric FISH in 50 children with mental retardation and minor anomalies, identified by check list, detects 10 rearrangements including de novo balanced translocation chromosomes 17p13.3 and 20q13.33. *Am J Med Genet* 2004; 128A: 364–373.
5. Riethman HC, Xiang Z, Paul S, et al. Integration of telomeric sequences with the draft human genome sequence. *Nature* 2001; 409: 948–951.
6. Seemanová E, Novotná D, Vlčková Z. Subtelomerická přestavba příčinou mikrocefalie, faciální dysmorfie a mentální retardace. *Čs Ped* 2007; 62(1): 48–51.
7. Riegel M, Baumer A, Jamar M, et al. Submicroscopic terminal deletions and duplications in retarded patients with unclassified malformation syndromes. *Human Genet* 2001; 109: 286–294.
8. Anderlid BM, Schoumans J, Anneren G, et al. Subtelomeric rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation. *Am J Med Genet* 2002; 107: 275–284.
9. Koolen DA, Nillesen WM, Versteeg MHA, et al. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Genet* 2004; 41: 892–899.
10. Sogaard M, Tümer Z, Hjalgrim H, et al. Subtelomeric study of 132 patients with mental retardation reveals 9 chromosomal anomalies and contributes to the delineation of submicroscopic deletion of 1pter, 2qter, 4pter, 5qter and 9qter. *BMC Med Genet* 2005; 17: 6–21.
11. Rooms L, Reyniers E, Wuyts W, et al. Multiplex ligation – dependent probe amplification to detect subtelomeric rearrangements in routine diagnostic. *Clin Genet* 2006; 69: 58–64.
12. Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. *Am J Med Genet* 2003; 117C: 15–24.

Článek je převzatý z

Pediatr. praxi 2011; 12(6): 380–384.

MUDr. Andrea Hladíková, Ph.D.
Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava
17. listopadu 190
Ostrava-Poruba, 708 00
andrea.hladikova@fno.cz

