

Geneticky podmienené neurovývojové poruchy v detskom veku

MUDr. Petra Drenčáková¹, MUDr. Martin Mistrík², MUDr. Mária Giertlová, PhD.¹, RNDr. Renáta Zemjarová Mezenská³, Mgr. Anita Vaská, PhD.³, Ing. Marie Zikánová, PhD.⁴, Mgr. Lenka Nosková, PhD.⁴, Mgr. Viktor Stránecký, PhD.⁴, prof. Ing. Stanislav Kmoch, CSc.⁴, RNDr. Hana Zelinková, PhD.³, RNDr. Michaela Matúšová³, MUDr. Angela Baranová⁵, MUDr. Andrea Záhorská⁵

¹Ambulancia lekárskej genetiky Unilabs, Košice

²Ambulancia lekárskej genetiky Unilabs, Spišská Nová Ves

³Laboratórium lekárskej genetiky, Unilabs Slovensko, s. r. o., Bratislava

⁴Klinika pediatrie a dedičných poruch metabolizmu 1. LF UK a VFN, Praha

⁵Oddelenie detskej neurológie DFN Košice

Úvod: Neurovývojové poruchy sú vrodené poruchy nervovej sústavy, poruchy vývoja mozgu, jeho štruktúry a funkcie s neschopnosťou dosiahnuť niektoré míľniky v kognitívnom, emocionálnom alebo motorickom vývine. Podľa klasifikácie DSM-5 medzi neurovývojové poruchy patria poruchy vývoja intelektu, poruchy komunikácie, poruchy autistického spektra, ADHD, špecifické poruchy učenia, motorické poruchy, tikové poruchy a iné neurovývojové poruchy. Genetické príčiny neurovývojových porúch sú veľmi rozmanité, od chromozómových chýb, mikrolečných a mikroduplikačných syndrómov, monogénových ochorení, po iné genetické zmeny (imprintingové poruchy, mutácie mitochondriálnej DNA) a komplexné poruchy s polygénovou dedičnosťou a významným vplyvom faktorov prostredia. Pri väčšine neurovývojových porúch je zvýšená frekvencia *de novo* kauzálnych variantov.

Kazuistiky: V druhej časti článku sa venujeme genetickej diagnostike štyroch detských pacientov s neurovývojovými poruchami – s *PPP2R5D*-asociovanou neurovývojovou poruchou, s neurovývojovou poruchou s epilepsiou, mikrocefáliou a abnormalitami mozgu (NEDSMBA), s *KCNQ3*-asociovanou neurovývojovou poruchou a s *FOXP2*-asociovanou poruchou vývinu reči a jazyka.

Záver: Genetické vyšetrenie by malo byť súčasťou štandardného manažmentu pacienta s neurovývojovou poruchou, predovšetkým u pacientov s globálnym vývinovým zaostávaním, intelektovým deficitom alebo poruchou autistického spektra. Vzhľadom na veľkú heterogenitu genotypu aj fenotypu neurovývojových porúch, pri pátraní po genetickej príčine klinického stavu, sa odborné genetické spoločnosti v posledných rokoch okrem vyšetrenia karyotypu, SNP microarray, vyšetrenia *FMR1* génu, v ďalšom kroku prikláňajú k NGS, CES, WES či WGS vyšetreniam. Identifikácia genetickej etiológie neurovývojových porúch poskytuje informácie o prognóze, riziku rekurencie ochorenia v rodine pacienta, vedie klinický manažment a poskytuje rodine prístup k cielenej podpore, genetickému poradenstvu a eventuálnej terapii.

Kľúčové slová: neurovývojové poruchy, *PPP2R5D*, *PPFIBP1*, *KCNQ3*, *FOXP2*

Genetic neurodevelopmental disorders in childhood

Purpose: Neurodevelopmental disorders are congenital disorders of the nervous system, disorders of the development of the brain, its structure and its function with the inability to reach certain milestones in cognitive, emotional or motor development. According to the DSM-5 classification, neurodevelopmental disorders include intellectual disorders, communication disorders, autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, specific learning disorders, motor disorders, tic disorders, and other neurodevelopmental disorders. The range of the genetic causes of neurodevelopmental disorders is very diverse, from chromosomal abnormalities, microdeletion and microduplication syndromes, monogenic disorders, to other genetic changes (imprinting disorders, mutations of mitochondrial DNA) and complex disorders with polygenic inheritance and a significant influence of environmental factors. The frequency of *de novo* causal pathogenic variants is increased in most neurodevelopmental disorders.

Case reports: In the second part of the article, we focus on the genetic diagnosis of four pediatric patients with neurodevelopmental disorders - *PPP2R5D*-associated neurodevelopmental disorder, neurodevelopmental disorder with epilepsy, microcephaly and brain abnormalities (NEDSMBA), *KCNQ3*-associated neurodevelopmental disorder and *FOXP2*-associated disorder of speech and language development.

Conclusion: Genetic testing should be part of the standard management of a patient with a neurodevelopmental disorder, especially in patients with global developmental delay, intellectual deficit or autism spectrum disorder. The significant genotype and phenotype heterogeneity of neurodevelopmental disorders has led in the recent years to the recommendation of several professional genetic societies to proceed, in the search for the genetic cause, with NGS, CES, WES or WGS examinations, following the karyotyping, SNP microarray and *FMR1* gene testing. Identification of the genetic etiology of neurodevelopmental disorders provides information on prognosis, risk of disease recurrence in the patient's family, guides clinical management, and provides access to targeted support for family of the patient, genetic counseling, and eventual therapy.

Key words: neurodevelopmental disorders, *PPP2R5D*, *PPFIBP1*, *KCNQ3*, *FOXP2*

Úvod

Neurovývojové poruchy sú vrodené poruchy nervovej sústavy, poruchy vývoja mozgu, jeho štruktúry a funkcie s neschopnosťou dosiahnuť niektoré mílniky v kognitívnom, emocionálnom alebo motorickom vývine. Typicky sú diagnostikované v detstve a ide o veľkú, klinicky aj etiologicky veľmi heterogénnu skupinu ochorení.

Podľa klasifikácie DSM-5 (Diagnostický a štatistický manuál duševných porúch Americkej psychiatrickej asociácie, 5. edícia) medzi neurovývojové poruchy patria poruchy vývoja intelektu, poruchy komunikácie, poruchy autistického spektra, ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou), špecifické poruchy učenia, motorické poruchy, tikové poruchy a iné neurovývojové poruchy (tabuľka 1, obrázok 1) (1). Model neurovývojového kontinua pristupuje k jednotlivým skupinám detských neurovývojových porúch a k skupine psychiatrických porúch prevažne dospelého veku (schizofrénii a bipolárnej poruche) ako ku kontinuálnemu spektru porúch vývinu mozgu a nervovej sústavy s určitým prienikom v genetickej etiológii a v environmentálnych rizikových faktoroch (2). Hranice medzi jednotlivými klinickými diagnózami nie sú vždy zrejme a komorbidita sú v rámci neurovývojového kontinua časté (napríklad spoločný výskyt intelektového deficitu, poruchy autistického spektra a epilepsie u jedného pacienta).

Pre väčšinu neurovývojových porúch je typická neúplná penetrancia a veľké rozdiely v expresivite. Klinická heterogenita uvedených porúch je spôsobená vysokou mierou genetickej heterogenity. Príčinou poruchy vývoja nervovej sústavy môžu byť chromozómové chyby, mikródelečné a mikroduplikačné syndrómy, monogénové ochorenia, aj iné genetické zmeny (imprintingové poruchy, mutácie mitochondriálnej DNA) (3). Okrem monogénových porúch s mendelovskou dedičnosťou sa na etiológii môžu podieľať aj komplexné poruchy s polygénovou dedičnosťou a s významným vplyvom faktorov prostredia (3).

Podľa autorov Savatt, Myers (2021) (4), ktorí analyzovali 19 štúdií pacientov s neurovývojovými poruchami, sú mikródelečné a mikroduplikačné syndrómy príčinou neurovývojovej poruchy v 4,5

– 28 % prípadov (medián 13,7 %), u pacientov s poruchou autistického spektra v 1,5 až 20,5 % prípadov (medián 8,1 %). Uvedení autori analyzovali 21 súborov pacientov, u 31 – 36 % pacientov, po vylúčení genetických zmien odhaliteľných analýzou karyotypu, SNP microarray a fragmentačnou analýzou FMR1 génu, odhalili monogénovú príčinu neurovývojovej poruchy (4). Neurovývojové poruchy sú asociované so zníženou plodnosťou a na patogénne varianty spôsobujúce poruchy vývoja nervovej sústavy pôsobí negatívna selekcia (niektorí pacienti sa nedožijú reprodukčného veku, iní môžu byť v dôsledku závažného postihnutia vyradení z reprodukcie). Pri väčšine neurovývojových porúch je zvýšená frekvencia *de novo* kauzálnych variantov (5). V štúdiu o dešifrovaní vývojových porúch („Deciphering developmental disorders study“) autori analyzovali 3 293 rodín s neurovývojovými poruchami spolu s metaanalýzou ďalších 3 287 jedincov. Autori identifikovali *de novo* patogénne varianty v 94 génoch a podľa výsledkov štúdie *de novo* mutácie boli nájdené u približne polovice pacientov so závažnou neurovývojovou poruchou a u viac ako 40 % pacientov s duševnou zaostalosťou (5).

Medzi pacientami s neurovývojovými poruchami môžeme nájsť pacientov s chromozómovými anomáliami, mikródelečnými a mikroduplikačnými syndrómami či monogénovými neurovývojovými poruchami. U časti pacientov však nie je známa genetická príčina. Rozdielna miera závažnosti klinických príznakov a veľká fenotypová variabilita môžu byť v niektorých prípadoch vysvetlené multifaktoriálnou/polygénovou dedičnosťou niektorých neurovývojových porúch. Fenotypové prejavy závisia od zraniteľnosti génu a mutačnej záťaže. Čím vyššia je zraniteľnosť génu, tým nižšia je potreb-

Tabuľka 1. Klasifikácia neurovývojových porúch podľa DMS-5. Upravené podľa (1)

Neurovývojové poruchy	
Poruchy intelektu	
Poruchy vývoja intelektu	
Globálne oneskorenie vývoja	
Nešpecifikovaná intelektová nedostatočnosť	
Poruchy komunikácie	
Poruchy reči (jazyka)	
Poruchy zvuku reči (fonologické poruchy)	
Poruchy fluencie reči (zajakavosť)	
Porucha sociálnej (pragmatickej) komunikácie	
Nešpecifikovaná komunikačná porucha	
Porucha autistického spektra	
ADHD (Porucha pozornosti s hyperaktivitou)	
Špecifické poruchy učenia	
Porucha čítania	
Porucha písania	
Porucha v oblasti matematických operácií	
Motorické poruchy	
Vývojová porucha koordinácie	
Porucha so stereotypnými pohybmi	
Tikové poruchy	
Tourettova porucha	
Perzistentná (chronická) tiková porucha	
Prechodná tiková porucha	
Iná špecifická tiková porucha	
Nešpecifická tiková porucha	
Iné neurovývojové poruchy	

ná mutačná záťaž na rozvoj klinických symptómov. Pri génoch s vysokou zraniteľnosťou aj haploinsuficiencia génu bez iných kauzálnych dejov stačí na rozvoj monogénovej neurovývojovej poruchy. Mutácie v týchto génoch sú väčšinou pod silným negatívnym selekčným tlakom a je pre nich typická vysoká penetrancia. Na opačnom konci spektra zraniteľnosti sú gény, pri ktorých jedna mutácia spravidla nestačí na rozvoj ochorenia a takéto varianty predstavujú len zvýšené riziko neurovývojových porúch. Avšak nahromadenie nevýhodných variantov vo viacerých génoch s nižšou zraniteľnosťou môže viesť k rozvoju neurovývojovej poruchy. Varianty v týchto génoch sú pod menším selekčným tlakom a častejšie

Obrázok 1. Neurovývojové poruchy v DSM-5 a hypotetické genetické neurovývojové kontinuum. Upravené podľa (2)



sú prenášané z generácie na generáciu. Pri polygémovej dedičnosti neurovývojových porúch fenotyp nemusí závisieť len od množstva postihnutých génov, ale aj od funkčných interakcií medzi postihnutými génmi. Penetrancia a expresivita ochorenia je v tomto prípade spravidla neúplná. Niekedy môže byť fenotyp ovplyvnený kombináciou zárodočného a somatického variantu (dvojzásahový model), ako je to v prípade mutácií v géne *DEPDC5*, kde heterozygotná mutácia so stratou funkcie génu vedie k rozvoju familiárnej refraktérnej fokálnej epilepsie. Neskôr, počas vývoja nervovej sústavy, môže dôjsť k somatickej, t. j. druhej mutácii v uvedenom géne a k bialelickej inaktivácii génu *DEPDC5*, čo sa prejaví ako fokálna kortikálna dysplázia so závažným fenotypom (6).

Mutácie spôsobujúce neurovývojové poruchy sú často nájdené v génoch zúčastňujúcich sa kritických procesov vo vývoji nervovej sústavy, ako je syntéza proteínov, regulácia transkripcie, remodelácia chromatinu, synaptická signalizácia a dozrievanie synapsí, migrácia a diferenciácia neurónov (3).

Napriek obrovskej genetickej heterogenite neurovývojových porúch, súčasné zistenia naznačujú, že funkčné následky mutácií v rozdielnych génoch spojených s rozvojom neurovývojových porúch vedú k narušeniu niektorých spoločných, vysoko prepojených, základných molekulárnych dráh (napríklad mTOR signálnej dráhy) kľúčových pre vývoj mozgu a nervovej sústavy (6). Do budúca existujú nádeje, že by sme terapeutickým ovplyvnením týchto kľúčových dráh mohli zvrátiť alebo zmierniť aspoň niektoré klinické prejavy neurovývojových porúch a pochopenie mechanizmov dráh spôsobujúcich neurovývojové poruchy by mohlo byť základom cielej terapie.

Kazuistiky

Kazuistika č. 1

16-mesačná probandka s ťažkou globálnou svalovou hypotóniou, makrocefáliou s megalencefáliou a závažným zaostávaním v psychomotorickom vývine bola odoslaná na genetické vyšetrenie neurológom.

Probandka mala už prenatálne ultrazvukovým vyšetrením zistenú megalencefáliu, rozsiahle cavum septi pellucidi a cavum Vergae, asymetrické širšie bočné komory, tretiu komoru, aj cisternu magnu. Narodená bola v termíne po nekomplikovanom pôrode s vyššou pôrodnou hmotnosťou. V psychomotorickom vývine pacientky dominovalo výrazné zaostávanie všetkých základných mílnikov. Pacientka v čase prvého vyšetrenia na genetickej ambulancii v 16 mesiacoch ešte samostatne nesedela, nevedela udržať hlavičku, dokázala povedať do 10 slov. V 34 mesiacoch dokázala samostatne sedieť. Vo veku 3 r. stále nestála, nechodila a nastal aj regres vo vývoji reči, bola úplne neverbálna. Fyzikálnym vyšetrením sme u nej zistili makrocefáliu s prominujúcim čelom, kvadracefáliou a zväčšeným neurokraniom.

Cytogenetické vyšetrenie, vyšetrenie SNP microarray a molekulárno-genetické vyšetrenie spinálnej svalovej atrofie u probandky neodhalilo príčinu klinického stavu. Vyšetrením NGS panelu génov spojených s leukoencefalopatiami a neurovývojovými poruchami bol u probandky nájdený patogénny variant c.598G>A p.(Glu200Lys) v géne *PPP2R5D* v heterozygotnom stave a pravdepodobne patogénny variant c.590A>G p.(Glu197Gly) v géne *PPP2R5D* v heterozygotnom stave v polohe cis, oba *de novo* pôvodu. Patogénne varianty v uvedenom géne sú spojené s rozvojom *PPP2R5D*-asociovannej neurovývojovej poruchy.

PPP2R5D-asociovaná neurovývojová porucha (mentálna retardácia typu 35) je autozómovo dominantne dedičné ochorenie, pre ktoré je typické zaostávanie v psychomotorickom vývine a intelektový deficit mierneho až závažného stupňa. V klinickom obraze býva u postihnutých jedincov makrocefália, megalencefália, hypotónia, porucha reči až absentujúca reč, ataxia a u časti pacientov aj porucha autistického spektra a epilepsia. MR zmeny na mozgu boli u malého množstva doteraz opísaných pacientov pomerne nešpecifické. U dvoch pacientov bol opísaný hydrocefalus, u štyroch pacientov dilatácia mozgových komôr, u dvoch pacientov malé alebo dysplastické corpus callosum, u jedného pacienta cavum septi

pellucidi, u jedného pacienta cavum septi pellucidi et vergae, u viacerých pacientov boli opísané abnormality bielej hmoty (7). Pravdepodobne patogénny variant c.590A>G p.(Glu197Gly) v géne *PPP2R5D*, nájdený u našej pacientky, nebol doteraz opísaný v literatúre, v klinickej databáze ClinVar je vedený ako pravdepodobne patogénny variant. Patogénny variant c.598G>A p.(Glu200Lys) v géne *PPP2R5D* bol v literatúre opakovane opísaný u pacientov s miernym až stredne ťažkým mentálnym postihnutím a hypotóniou, v určitých prípadoch tiež s makrocefáliou a/alebo ataxiou (7).

Kolektív autorov Mirzaa G, et al. (2019) opísali 23 pacientov s *PPP2R5D*-asociovanou poruchou, všetci pacienti mali patogénny variant v géne *PPP2R5D de novo* pôvodu (7). Gén *PPP2R5D* kóduje regulačnú podjednotku serín/treonín proteín fosfatázy 2A, ktorá sa podieľa na vývoji mozgu a predpokladá sa jej účasť na remodelácii chromatinu, regulácii transkripcie a rastu nervových buniek a interakcia s PI3K/AKT signálnou dráhou (7).

Kazuistika č. 2

5-ročný chlapec s epilepsiou od 2 mesiacov veku, defektom predsieňového septa s ľavo-pravým skratom a závažným zaostávaním v psychomotorickom vývine s ťažkým intelektovým deficitom, bol odoslaný na genetické vyšetrenie neurológom. Chlapec vo veku päť rokov nesedel, nestál, nechodil, nerozprával. Vo vývine nebol pozorovaný regres, uvedené mílniky nikdy nedosiahol. Fyzikálnym vyšetrením sme uňho zistili tvárovú dysmorfriu v zmysle hypertelorizmu, zobákovitého nosa, predĺženého filtra, mikromandibuly, závažnú mikrocefáliu (SD - 6,21), nízky vzrast (SD - 3,13), axiálnu hypotóniu s akrálnym hypertonusom. Na MR mozgu mal rozsiahlu atrofiu sivej a bielej hmoty mozgu, rozsiahle gliotické zmeny bielej hmoty s trakčným rozšírením komorového systému, kalcifikáty v bielej hmote bilaterálne v corona radiana, pozdĺž capsula interna, periventrikulárne menšie gliotické areály, infratentoriálne bilaterálne boli prítomné arachnoidálne cysty do maximálnej hrúbky 16 mm, dysgenéza corpus callosum, hypoplázia vermis ce-

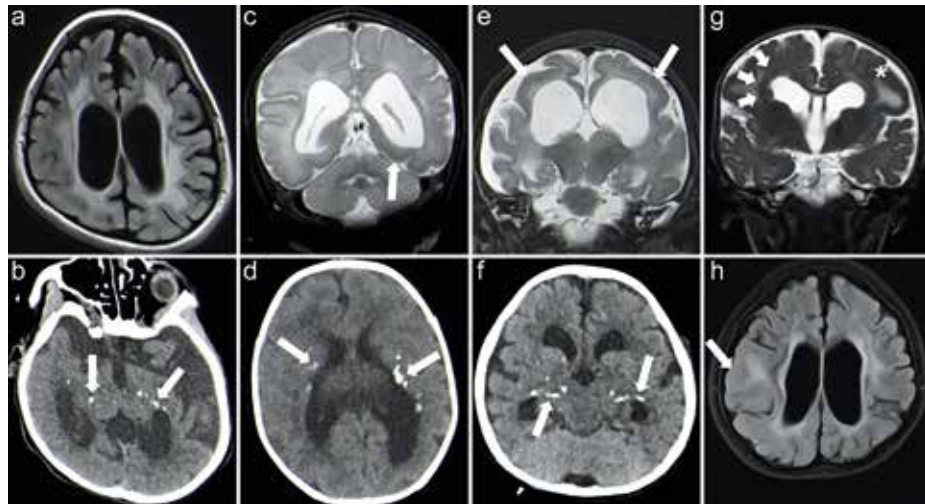
rebelli. MR zmeny mozgu a kalcifikácie viedli v dojčenskom veku k podozreniu na tuberóznú sklerózu. U pacienta sme realizovali cytogenetické vyšetrenie s nálezom fyziologického mužského karyotypu. SNP microarray odhalila delecíu v chromozómovej oblasti 16p12.2 s veľkosťou približne 1,0 Mb zahŕňajúcu 16 génov, ktorá môže byť spojená so zaostávaním v psychomotorickom vývoji, má ale pomerne nízku penetranciu (12 %) a nevysvetľovala závažnosť klinického stavu probanda (8). Celoxómovým sekvenovaním bol u probanda nájdený pravdepodobne patogénny variant c.1555C>T p.(Arg519Ter) v géne *PPF1B* v homozygotnom stave. Patogénne varianty v géne *PPF1B* sú spojené s autozómovo recesívnou dedičnou neurovývojovou poruchou s epilepsiou, mikrocefáliou a abnormálnymi mozgu (NEDSMBA). Vzhľadom na umiestnenie dieťaťa v Centre pre deti a rodiny a nedostupnosť genetického vyšetrenia u rodičov probanda, môžeme len predpokladať, že sú rodičia prenášači pre toto ochorenie.

Neurovývojová porucha NEDSMBA je charakteristická mentálnou retardáciou so stredne ťažkým až ťažkým zaostávaním vo vývine, progresívnou mikrocefáliou s tvárovou dysmorfiou, nízkym vzrastom a niekedy aj vrodenými chybami srdca, ktorú mal aj náš pacient. Epilepsia bola opísaná u všetkých doteraz reportovaných pacientov s mediánom výskytu v 2 mesiacoch veku, u niektorých pacientov bola farmakorezistentná (9). Väčšina pacientov bola plne neverbálna a nikdy sa nenaučila sedieť ani stáť. Na MR mozgu sú typické zmeny v zmysle leukoencefalopatie, ventrikulomegálie aj intrakraniálnych periventrikulárnych kalcifikácií (9).

Kazuistika č. 3

8-ročný chlapec so stredne ťažkou mentálnou retardáciou, pervazívnou vývinovou poruchou s prejavmi hyperaktivity a stereotypnými pohybmi bol odoslaný na genetické vyšetrenie. Chlapec mal oneskorený psychomotorický vývin, sedel v jednom roku života, chodil v dvoch rokoch, v ôsmich rokoch hovoril len niekoľko slov. Bol plne plienkovaný, rozumel len jednoduchším pokynom. Napriek tomu, že nikdy nemal epileptic-

Obrázok 2. MR a CT vyšetrenie u pacientov s NEDSMBA neurovývojovou poruchou, a) 5-ročné dieťa s leukoencefalopatiou s hyperintenzitami bielej hmoty, ventrikulomegáliou, b) 5-ročné dieťa s bilaterálnymi symetrickými kalcifikáciami v periventrikulárnom priestore a bazálnych gangliách, c) 3-dňové dieťa s ventrikulomegáliou, d) 3-dňové dieťa s bilaterálnymi kalcifikáciami v periventrikulárnom priestore a hlbkej bielej hmote, e) 3-mesačné dieťa s ventrikulomegáliou, f) 3-mesačné dieťa s bilaterálnymi symetrickými kalcifikáciami periventrikulárne a v bazálnych gangliách, g) 6-mesačné dieťa s ventrikulomegáliou, pachygyriou a periventrikulárnou heterotopiou sivej hmoty, h) 5-ročné dieťa s ventrikulomegáliou, leukoencefalopatiou. Prevzaté z (9)



ký záchvat, po spánkovej deprivácii mal v EEG náleze konštantné iritačné ložisko fronto-temporálne s prevahou vľavo. Na MR mozgu mal opísanú nešpecifickú diskretnú leukoencefalopatiu parieto-okcipitálne bilaterálne a periventrikulárne. Základné realizované genetické vyšetrenia, karyotyp, vyšetrenie *FMRI* génu ani SNP microarray, nevysvetlili klinický stav pacienta. Vyšetrením NGS panelu génov spojených s mentálnou retardáciou sa nenašla genetická príčina. Následnou reanalýzou dát z klinického exómu bol nájdený patogénny variant c.689G>A p.(Arg230His) v géne *KCNQ3* v heterozygotnom stave *de novo* pôvodu. U pacienta sme potvrdili *KCNQ3*-asociovanú neurovývojovú poruchu.

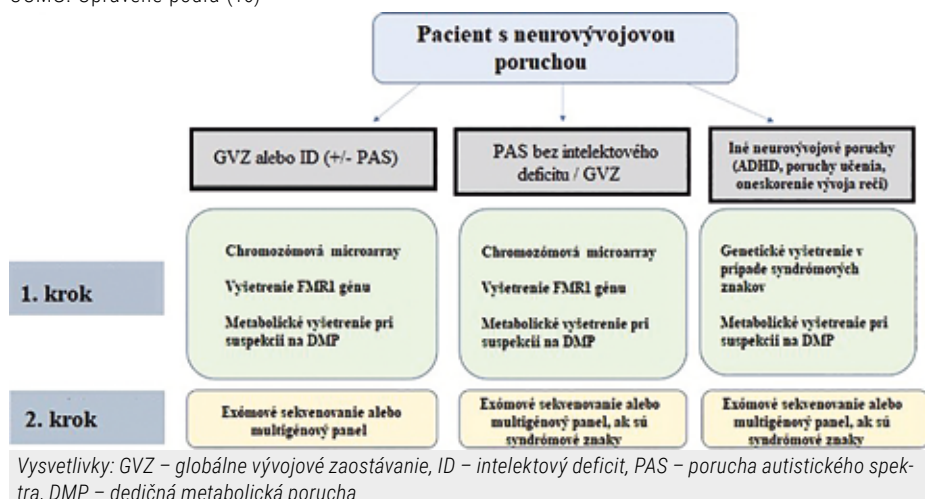
Fenotypové prejavy patogénnych variantov v géne *KCNQ3* závisia od typu genetickej zmeny. Varianty so stratou funkcie génu sú spojené s rozvojom samo-limitujúcej neonatálnej epilepsie a spontánne ustupujúcej detskej epilepsie, typicky s normálnym psychomotorickým vývojom a intelektom. Väčšinou bývajú zdedené od jedného z rodičov. Varianty so získaním funkcie génu („gain of function“ varianty) sú spojené s rozvojom neurovývojovej poruchy, ktorú môže, ale nemusí sprevádzať epilepsia. Väčšina opísaných variantov sú *de novo* varianty s autozómovo dominantnou dedičnosťou, veľmi zriedkavo varianty s autozómovo

recesívnou dedičnosťou (10). Pre túto neurovývojovú poruchu je typické oneskorenie v psychomotorickom vývoji a stredne ťažká až ťažká mentálna retardácia, ktorá môže byť sprevádzaná epilepsiou alebo poruchou autistického spektra. Sands, et al. (2019) opísali 11 detí s variantami so získaním funkcie *KCNQ3* génu *de novo* pôvodu, vrátane rovnakého variantu ako mal náš pacient. Osem detí bolo neverbálnych, všetky mali prejavy PAS, 8 detí malo epileptické grafoelementy s prevahou v spánku, dve deti mali aj symptomatickú epilepsiu. Autori predpokladajú možné zlepšenie psychomotorického vývoja pri kontrole spánkových epileptických záchvatov (10).

Kazuistika č. 4

20-mesačný chlapec so zaostávaním v psychomotorickom vývine predovšetkým v oblasti vývinu reči bol odoslaný na genetické vyšetrenie. Pacient mal po nekomplikovanom pôrode problémy s prisatím. Po zavedení príkrmov v dojčenskom veku mal ťažkosti pri kŕmení, časté zabíhanie jedla a dusenie sa. Od 10 mesiacov bol sledovaný na neurológii kvôli zaostávaniu v psychomotorickom vývine, otáčal sa v 11 mesiacoch, sedel od 14 mesiacov, samostatne chodil vo veku 22 mesiacov. Pri kontrole vo veku 2 roky a 7 mesiacov dominovalo predovšetkým zaostávanie vo vývoji reči, dokázal

Obrázok 3. Diagnostický algoritmus u pacientov s neurovývojovou poruchou podľa odporúčaní CCMG. Upravené podľa (16)



povedať dyslallycky maximálne dvadsať slov, mal ťažkosti pri jedení, nevedel vysloviť niektoré slabiky. Vyšetrením karyotypu ani fragmentačnou analýzou FMR1 génu sme nezistili pôvod ťažkostí probanda. Vyšetrenie SNP microarray odhalilo u probanda heterozygotnú deléciu v chromozómovej oblasti 7q31.1 s veľkosťou 97,7 kb čiastočne zasahujúcu gén FOXP2, ktorý je spojený s FOXP2-asociovanou poruchou vývinu reči a jazyka (FOXP2-asociovanou izolovanou apraxiou reči a jazyka). Vyšetrenie u rodičov potvrdilo *de novo* pôvod delécie u probanda.

FOXP2-asociovaná porucha reči a jazyka je neurovývojová porucha charakteristická detskou apraxiou reči (poruchou koordinácie reči), poruchou motoriky reči, tvorby a oddeľovania hlások, tvorby slabík a slov zo slabík a poruchou tvorby gramatiky. Často je prítomná receptívna a expresívna porucha reči, oromotorická dyspraxia (dysartria, porucha kŕmenia a prehĺtania v novorodeneckom a dojčenskom veku), ktorú mal aj náš pacient. Môže byť prítomná aj porucha čítania a hláskovania, porucha jemnej motoriky. Verbálne IQ býva znížené, neverbálne IQ býva lepšie, môže byť aj v priemernom pásme. Viac ako 50 % prípadov vzniká *de novo* (11).

Diskusia

Neurovývojové poruchy postihujú celosvetovo približne 3 % detí a teda predstavujú závažný celospoločenský problém (12). Genetické vyšetrenie by malo byť súčasťou štandardného ma-

nažmentu pacienta s neurovývojovou poruchou, predovšetkým u pacientov s globálnym vývinovým zaostávaním, intelektovým deficitom alebo poruchou autistického spektra. Pri podozrení na konkrétne genetické ochorenie je možné cieľné genetické testovanie. Avšak, vzhľadom na veľkú heterogenitu genotypu aj fenotypu neurovývojových porúch, pri pátraní po genetickej príčine klinického stavu sú často nutné okrem karyotypu, SNP microarray, vyšetrenia FMR1 génu, aj veľké NGS panely, CES (vyšetrenie klinického exómu) alebo WES (celoexómové sekvenovanie) vyšetrenia. Nižšie IQ, dysmorfné črty, vrodené vývojové chyby, mikrocefália alebo epilepsia naznačujú vyššiu šancu na objasnenie genetickej príčiny neurovývojovej poruchy pacienta.

Viaceré odborné spoločnosti vo svete publikovali v minulosti odporúčania pre genetické testovanie pacientov s neurovývojovými poruchami. Podľa odporúčaní ACMG („American College of Medical Genetics and Genomics“) z r. 2013 (13) a odporúčaní AAP („American Academy of Paediatrics“) z r. 2014 (14) by u pacientov s poruchami autistického spektra po klinickom genetickom a neurologickom vyšetrení, vrátane genealogickej analýzy, malo nasledovať molekulárno-genetické testovanie. Testovanie môže byť špecifické, pri suspekcií na konkrétnu diagnózu, alebo, v prípade nevysvetleného globálneho vývinového zaostávania, intelektového deficitu a poruchy autistického spektra, vyšetrenie chromozómovej

microarray a analýza trinukleotidovej repetície v géne FMR1. V druhom kroku autori odporúčali vyšetrenie MECP2 génu u žien, PTEN génu u pacientov s makrocefáliou a skrining vrodených porúch metabolizmu. V posledných rokoch sa odborné genetické spoločnosti prikláňajú v diagnostike neurovývojových porúch k NGS (masívne paralelné sekvenovanie), CES, WES či WGS (celogenómové sekvenovanie) vyšetreniam, aj vzhľadom na ich širšiu dostupnosť oproti minulosti (15). Usmernenia CCMG („Canadian College of Medical Geneticists“) z r. 2023 odporúčajú v prvom kroku molekulárno-genetického testovania u pacientov s globálnym oneskorením psychomotorického vývinu, intelektovým deficitom alebo poruchou autistického spektra vyšetrenie chromozómovej microarray a vyšetrenie FMR1 génu. V prípade, že klinické príznaky naznačujú možnú metabolickú poruchu, odporúčané je metabolické vyšetrenie. V druhom kroku odporúčajú celoexómové sekvenovanie alebo veľké, na neurovývojové poruchy zamerané, génové panely (16).

Záver

Identifikácia genetickej etiológie neurovývojových porúch poskytuje informácie o prognóze, riziku rekurencie ochorenia v rodine pacienta, vedie klinický manažment (upriamuje pozornosť na špecifické potreby daného pacienta a individualizuje jeho liečbu) a poskytuje rodine prístup k cieľnej podpore, genetickému poradenstvu a eventuálnej terapii. Presná diagnóza umožňuje pacientovi vyhnúť sa ďalším nepotrebným diagnostickým testom, terapeutickým intervenciami, identifikovať, predchádzať a správne liečiť asociované komorbidity či odhadovať budúce komplikácie. Predstavuje tiež základný prvý krok k lepšiemu porozumeniu molekulárnych dráh podmieňujúcich neurovývojové poruchy a k cieľnej terapii. V neposlednom rade má genetická diagnostika význam pre rodinu, reprodukčné plány, predimplantačnú, prenatalnú diagnostiku a psychosociálne benefity pre rodinu. Presná diagnóza znižuje mieru neistoty a úzkosti u rodinných príslušníkov, zmierňuje pocity viny, prináša pocit kontroly, upo-

kojenia, zlepšuje kvalitu života a zvyšuje akceptáciu ochorenia (4).

Autori vyhlasujú, že nemajú potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition, Text Revision [online]. 2022. Available from: <<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>>. Accessed December 30, 2023.
2. Morris-Rosendahl D, Crocq M. Neurodevelopmental disorders—the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2020;22(1):65-72.
3. Cardoso AR, Mónica Lopes-Marques M, Silva RM, et al. Essential genetic findings in neurodevelopmental disorders. *Hum Genomics*. 2019;13(31). Available from: <<https://doi.org/10.1186/s40246-019-0216-4>>. Accessed December 30, 2023.
4. Savatt JM, Myers SM. Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders. *Front Pediatr*. 2021;9. Available from: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.526779/full>>. Accessed December 30, 2023.
5. Deciphering Developmental Disorders Study. Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature*. 2017;542:433-438.
6. Parenti I, Rabaneda LG, Schoen H, et al. Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Functional Pathways. *Trends Neurosci*. 2020;8:608-621.
7. Mirzaa G, Foss K, Nattakom M, et al. PPP2R5D-Related Neurodevelopmental Disorder [online]. *GeneReviews*®, 2019. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536360/>>. Accessed December 30, 2023.
8. Girirajan S, Pizzo L, Moeschler J, et al. 16p12.2 Recurrent Deletion [online]. *GeneReviews*®, 2018. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274565/>>. Accessed December 30, 2023.
9. Rosenhahn E, O'Brien TJ, Zaki MS, et al. Bi-allelic loss-of-function variants in PPF1BP1 cause a neurodevelopmental disorder with microcephaly, epilepsy, and periventricular calcifications. *Am J Hum Genet*. 2022;109(8):1421-1435.
10. Sands TT, Miceli F, Lesca G, et al. Autism and developmental disability caused by KCNQ3 gain-of-function variants. *Ann Neurol*. 2019;86(2):181-192.
11. Morison LD, Meffert E, Stampfer M, et al. In-depth characterisation of a cohort of individuals with missense and loss-of-function variants disrupting FOXP2. *Journal of Medical Genetics*. 2023;60:597-607.
12. Tärnlungeanu DC, Novarino G. Genomics in neurodevelopmental disorders: an avenue to personalized medicine. *Exp Mol Med*. 2018;50:(1-7).
13. Schaefer GB, Mendelsohn NJ. Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med*. 2013;15:399-407.
14. Moeschler JB, Shevell M. Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*. 2014;134:903-918.
15. Blesson A, Cohen JS. Genetic Counseling in Neurodevelopmental Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(4). Available from: <<https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/10/4/a036533>>. Accessed December 30, 2023.
16. Carter MT, Srour M, Au PB, et al. Canadian College of Medical Geneticists. Genetic and metabolic investigations for neurodevelopmental disorders: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG). *J Med Genet*. 2023;60(6):523-532.

MUDr. Petra Drenčáková

Ambulancia lekárskej genetiky
Unilabs Košice
Brigádnická 2, 040 11 Košice
petra.drencakova@unilabs.com

