

Syndromy chromozomální instability

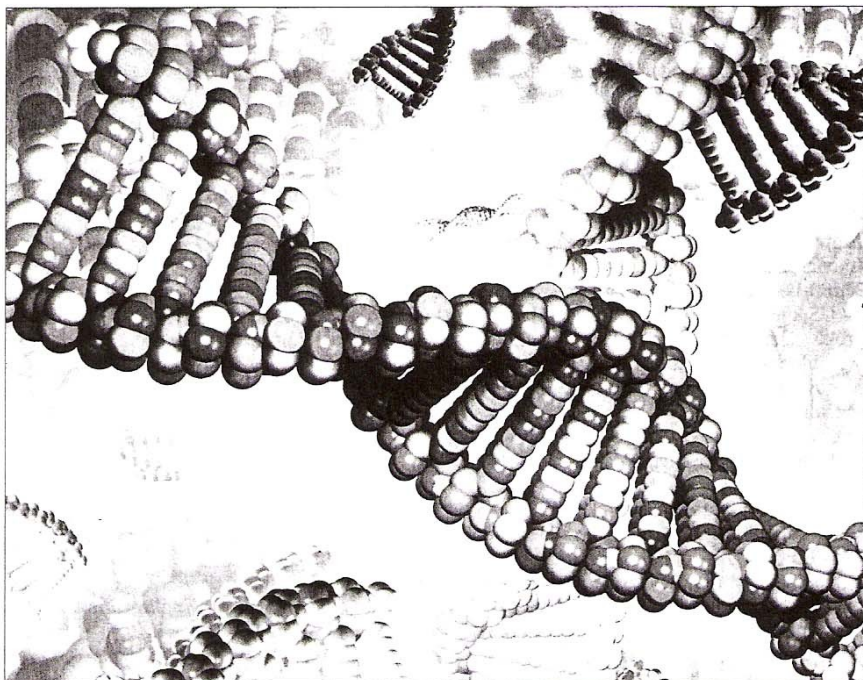
Zdravotnické noviny již v květnu 1998 jako první informovaly o objevení NBS1 genu jen několik dní po publikaci v Cell. Proto jsem se rozhodla po 8 letech tuto geneticko-pediatrickou, onkogenetickou a farmakogenetickou problematiku připomenout i ostatními syndromy chromozomální instability.

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.
Oddělení klinické genetiky ÚBLG 2. LF UK, Praha

Název této skupiny chorob je odrazem vysokého počtu chromozomálních i chromatidových zlomů již spontánně (kolem 10 % proti normě do 3 %), dramaticky se zvyšujícím po expozici mutagenům (ionizačnímu záření i alkylačním chemikáliím). Jejich význam spočívá ve vysokém výskytu malignit a nezbytnosti zohlednit při jejich léčbě extrémní přecitlivělost k určitým vlivům a látkám i v prevenci sekundárních nádorů. V neposlední řadě je nezbytné zohlednit pro účinnou primární i sekundární prevenci tumorů i zvýšené riziko malignit u heterozygotů, kteří v naší populaci představují 2–3 % obyvatelstva. Vyšetření mutace v tumor supresor genu NBS1 (stojí asi 100 Kč) by mělo být provedeno u onkologických pacientů při rozhodování o radioterapii, neboť pozitivní nález ovlivní úspěšnost léčby, především komplikacím a sníží riziko sekundárních tumorů.

U homozygotů se syndromy chromozomální instability manifestují v časném dětském věku. Jejich projevy jsou charakterizovány nedostatečností oprav DNA poruch v důsledku defektů DNA enzymů (ligáza I, ligáza II, ligáza IV, helikáza, topoizomeráza), přecitlivělostí k mutagenům, zejména ionizačnímu záření, a vysokým rizikem manifestace malignit. Porucha genomové stability a z ní plynoucí riziko malignity jsou přítomny i u přenašečů. Všechny jsou autozomálně recesivně dědičné a zatím zahrnují Louis-Barové syndrom ataxie teleangiectazie (AT), Nijmegen breakage syndrom (NBS), syndrom ligázy IV (LIGIV), Bloomův syndrom (BS), Fanconiho anemie (FA), Wernerův syndrom (WS) a xeroderma pigmentosum (XP).

Chromozomální instabilita nejvíce postihuje buňky s rychlým růstem, a proto jsou u všech



těchto klinických jednotek přítomny:

- prenatální i postnatální růstová retardace různé závažnosti,
- poruchy imunity celulární i humorální různého stupně, způsobující opakované infekty, zejména respirační se sklonem k bronchiektaziím,
- poruchy pohlavního vývoje a zrání s důsledky pro mentální vyspělost (infantilita),
- kožní pigmentace a depigmentace, které často předcházejí nástupu malignity, většinou generalizované lymforetikulární (ALL, NHL), vzácněji solidnímu tumoru, který je běžný

u xeroderma pigmentosum a Wernerova syndromu.

Hypersenzitivita k mutagenům a porucha reparace DNA jsou příčinou vysokého rizika vzniku malignity, nejvyšší je u Nijmegen breakage syndromu – až 90 %, u syndromu ligázy IV 70 %, u Louis-Barové syndromu 40–50 %, u Bloomova syndromu 50–60 %, u Fanconiho anemie 40–50 %, u Wernerova syndromu 10–20 %, u xeroderma pigmentosum až 100 %. Pacienti reagují extrémně citlivě na ionizační záření (rtg, UV) nebo na alkylační substance. Z léčby malignit

musí být vyloučena radioterapie, radiomimetické preparáty a dávky cytostatik směřují být maximálně třetinové proti obvykle užívaným. Tato omezení jsou nezbytná nejen pro okamžitý až letální účinek ozáření nebo normálních dávek cytostatik, ale i pro vývoj sekundární malignity u úspěšně odléčené malignity pacientů.

Podle výskytu v populaci jsou klinicky nejvýznamnější Louis-Barové syndrom ataxie teleangiektazie a Nijmegen breakage syndrom pro slovanskou populaci (incidence 1:30 000 a 1:50 000), syndrom ligázy IV. (incidence 1:200 000), v africké populaci malarických oblastí Fanconiho anemie (1:22 000, u nás jen 1:300 000), v židovské populaci Bloomův syndrom (1:500 000, u nás vzácný), xeroderma pigmentosum a Wernerův syndrom mají obecně nízkou populační incidence.

Klinický obraz těchto afekcí se liší a každá afekce má individuálně charakteristické příznaky (mikrocefalii, radiální defekty, hypoplazii cerebella). Rovněž jejich genetická determinace je rozdílná, Nijmegen breakage syndrom, syndrom ligázy IV, Bloomův a Wernerův syndrom vykazují jen minimální molekulární heterogenitu (jediný gen jen s několika mutacemi, z nichž jedna je v charakteristické populaci predominantní – efekt zakladatele). Louis-Barové syndrom ataxie teleangiektazie je sice geneticky homogenní, ale s extrémně vysokou molekulární heterogenitou (jediný odpovědný gen až s 800 různými mutacemi, z nichž žádná není predominantní). Fanconiho anemie a xeroderma pigmentosum jsou extrémně geneticky i molekulárně heterogenní (několik odpovědných genů s extrémně vysokým počtem mutací), a proto jsou klinické projevy velmi variabilní. U Fanconiho anemie má většina pacientů unikátní genotyp i fenotyp.

Louis-Barové syndrom ataxie teleangiektazie

Klinické příznaky jako jsou lehká růstová retardace, imunodeficience – zejména nízká hladina imunoglobulinů IgA, někdy i IgG a snížená buněčná kompetence, opakované infekty – hlavně respirační se sklonem

k vývoji bronchiektazií, gonadální dysgeneze postpubertální a vysoké riziko lymforetikulární malignity, jsou společné i jiným syndromům chromozomální instability. Příznaky specifické pro AT jsou hypoplazie mozečku a vývoj teleangiektazií. V mozečku téměř chybí Purkyňovy buňky, což se projeví časným vývojem ataxie (opožděný a nejistý sed) s progresivním zhoršováním až k neschopnosti chůze kolem puberty. Facies je popisována jako „andělský zjev“ nejen proto, že většina dětí je blondatých, kudrnatých, modrookých s jemnou pleť, ale také pro tzv. trpělivý výraz, i když nestůňou.

Diagnóza je možná od kojeneckého věku na základě fenotypu, nejistoty při sedu a vysoké hladiny AFP. Nástup infekcí je individuální i v souvislosti s délkou kojení, teleangiektazie se objeví mezi 2.–5. rokem, nejprve na zadních plochách boltečů, nazálních partiích sklér i víček. Malignita (nejčastěji NHL, Hodgkinův lymfom) se u třetiny pacientů bohužel vyvine již před stanovením diagnózy a běžná léčba nerespektující jejich hyperradiosenzitivitu a chromozomální instabilitu způsobí rychlé letální multiorgánové selhání. Porucha glukózové tolerance může v pubertě vyústit v manifestní diabetes mellitus.

Laboratorní nálezy kromě imunodeficience (nízké IgA i IgG) a vysoké hladiny chromozomálních přestaveb a zlomů (7/14, 7p14, 7q35, 14q11, 14q32) jsou významné již při porodu, kdy je mnohonásobně zvýšena sérová hladina alfa-fetoproteinu (u 98 % pacientů). Tkáňové kultury, chromozomy i DNA vykazují hyperradiosenzitivitu. Klinická prognóza je velmi variabilní v závislosti na závažnosti imunodeficience, progresi neurodegenerativního mozečkového procesu a manifestaci diabetu a malignity. Délka života je zkrácena na 20–30 let.

Gen ATM je lokalizován na 11q23, jde o velký gen s 66 exony, který kóduje 350kDa protein s 3056 aminokyselinami, tzv. ATM-kinázu a je součástí komplexu hMRE11/RAD50 regulujícího buněčný cyklus růstu a apoptózu. Dosud bylo nalezeno více než 800 mutací, proto je molekulárně genetická diagnostika úspěšná jen u asi poloviny pacientů. Pro

prenatální diagnostiku ve druhém trimestru se stále, jako před érou DNA, využívá nález chromozomální instability a hyperradiosenzitivity. Pokud se podaří identifikovat mutaci, je využitelná pro diagnostiku již v 1. trimestru.

Nijmegen breakage syndrom, Seemanová II syndrom, Berlin breakage syndrom, AT-varianta – všechny tyto názvy byly používány před zjištěním, že jsou důsledkem jediné mutace ve stejném genu.

Fenotyp je charakteristický kongenitální mikrocefalií s prominující střední částí obličeje, ustupujícím čelem, malou bradou a velkými bolteci. Oční štěrby jsou šikmé s epikantý. Psychomotorický vývoj je normální, děti bývají hyperaktivní, někdy šaškují a grimasují, později se projevují mentální infantilita v souvislosti s chybějící či opožděnou pubertou. Somatický vývoj odpovídá 3. percentilu u dívek a 10. percentilu u chlapců. Nástup opakovaných respiračních infekcí závisí na délce kojení, závažnosti imunodeficience a stupni dysplazie bronchiální stěny. Kožní hyperpigmentace a depigmentace se často objeví před manifestací malignity. Diagnóza je možná perinatálně, závažná mikrocefalie je nepřehlédnutelná a kontrastuje s normálním neurologickým nálezem a normální vitalitou a vývojem. Ověření mutace 657del5 z kapky krve na screeningovém papírku je možné získat před propuštěním z porodnice. Kromě konstantní mikrocefalie se vzácně může projevit hydrocefalus (v asi 1–2 %) při malformaci CNS, vzácně jsou pozorovány jiné vady (rozštěpové, anomálie uropoetického traktu, atresie anu).

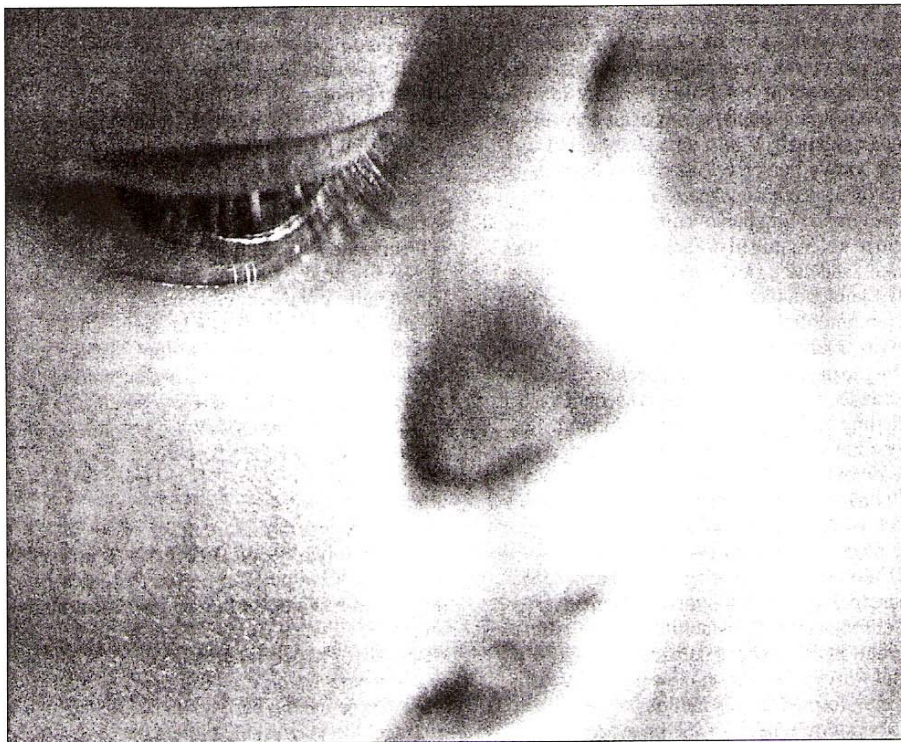
Laboratorní nálezy jsou identické jako u AT, s výjimkou hladiny AFP, která je u NBS normální.

Klinická prognóza závisí na komplikacích imunodeficience a věku nástupu generalizované lymforetikulární malignity. Délka života bývala do 10 let věku, po zavedení prevence důsledně respektující hyperradiosenzitivitu a chromozomální instabilitu se nyní pacienti dožívají více než 30 roků.

Gen NBS1 je lokalizován na 8q21, má jen 16 exonů a kóduje produkci proteinu Nibrinu, který je, stejně jako ATM-kinázy, rovněž složkou komplexu hMRE11/RAD50 chránícího DNA před genotoxickými vlivy. Většina pacientů, zejména slovanského původu, je homozygotní pro mutaci 657del5, vzácně je příčinou choroby jiná mutace (anglická, italská, mexická, kanadská, holandská, africká) a jedná se o složené heterozygoty slovanské mutace s jinou mutací. Predominance 657del5 mutace, malý gen a malý počet jiných mutací dovolují mutaci spolehlivě identifikovat i u heterozygotů

Autozomálně recesivní syndromy chromozomální instability, jejich populační incidence, výskyt malignit a genetická determinace

Afekce	incidence	výskyt malignit	odpovědný gen	počet mutací
AT	1:30 000	40–50 %	ATM 11q23	až 800
NBS	1:60 000	90 %	NBS1 8q21	1 predomin+7
LIGIV	1:200 000	70 %	LIG4 13q22	1
FA	1:300 000	40–50 %	10: FANC A-X	přemnoho
WS	1:500 000	20–30 %	WRN 8p12	15–20
BS	1:1 000 000	50–60 %	BLM 15q26	1 predomin+ 5
XP	1:2 000 000	100 %	10: XPA-I	mnoho



v populaci. Prenatální diagnostika NBS1 mutace je možná již v prvním trimestru. Aby nebylo těhotenství přerušeno např. ze sociálních indikací, je výsledek HLA typizace plodových buněk rodičům sdělen až po 32. gestačním týdnu. HLA kompatibilní pupečníková krev je zakonzervována pro léčbu malignomů nemocného sourozence.

Syndrom ligázy IV

Klinická manifestace je velmi podobná Nijmegen breakage syndromu, kongenitální mikrocefalie i charakteristická facies jsou zaměnitelné a jako samostatná jednotka byla z tohoto syndromu vydělena až po objevení odlišného odpovědného genu než NBS1. Klinická prognóza je snad poněkud příznivější v méně častém výskytu malignit, mentální vývoj naopak bývá zpomalen. Gen je lokalizován 13q22.

Fanconiho anemie

– je geneticky i molekulárně extrémně heterogenní porucha – dosud bylo identifikováno 10 různých genů s enormním množstvím mutací, z nichž žádná není predominantní a vysvětluje velkou klinickou variabilitu fenotypu i nízkou úspěšnost identifikace mutace.

Diagnózu klinickou po porodu usnadní přítomnost radiálních defektů (ageneze či hypoplazie palců, radiální dukce rukou při hypoplazii či aplazii radií), které jsou přítomny u 30–50 % pacientů, nižší porodní

váha (nepřesahuje 3000 g i u donošených) a zvýšená kožní pigmentace. Mohou být přítomny srdeční a renální anomálie, gastrointestinální stenózy a atrezie, malformace mozku. Již v kojeneckém věku se zjišťuje trombocytopenie a mikrocytární anemie, pancytopenie se vyvíjí od 2., někdy až od 7. roku věku, kdy se také objevují skvrny café au lait i vitiliginózní. Růst je zpomalen, mentální vývoj je obvykle normální, je-li přítomna mentální retardace, nebývá těžká. Laboratorně se zjišťují již spontánně zvýšené chromozomální zlomy a přestavby, které dramaticky stoupnou po expozici buněčné kultury diepoxybutanem (DEB). Klinická prognóza je rovněž variabilní, závisí na závažnosti pancytopenie, věku manifestace malignity, průměrný věk se udává 10–15 let, naději na zlepšení prognózy přinesly kmenové buňky kostní dřeně či pupečníkové krve kompatibilního dárce. Nicméně i poté jsou pacienti ohroženi vývojem solidních nádorů jater, jazyka, bronchů.

Geny nejčastěji způsobující Fanconiho anemii jsou FANCA na 16q24.3 (komplementační typ A), FANCC na 9q22.3 (komplementační typ C), FANCD1 a FANCD2 na 3p22–26 (typy D1 a D2), FANCE na 6p22 (typ E), FANCF na 11p15 (typ F), FANCG na 9p13 (typ G). Nejméně 4 další geny byly již lokalizovány, jeden z nich výjimečně i na chromozomu X. Pro nízkou úspěšnost zjištění odpovědné mutace se pro prenatální diagnostiku využívá stále buněčných charakteristik, celkinetiky,

chromozomální instability a hypersenzitivity k DEB.

Bloomův syndrom a Wernerův syndrom jsou mimořádně vzácné, v ČR jsem se za 40 let praxe s pacienty s těmito afekcemi nesetkala. Diagnóza Bloomova syndromu není obtížná, neboť těžká růstová retardace a fotosenzitivita kůže s motýlovitým erytémem kolem nosu je již od kojeneckého věku nezaměnitelná. Podobně nápadné projevy stárnutí již ve školním věku u Wernerova syndromu by byly nepřehlédnutelné. Laboratorní potvrzení pak přinese průkaz chromozomální instability.

Xeroderma pigmentosum se s ohledem na nízkou populační incidenci projev obvykle u potomků konsanguinních a endogamních manželství a pigmentové změny od kojeneckého věku vedou snadno ke klinické diagnóze. Význam včasné diagnostiky syndromů chromozomální instability spočívá v možnosti účinně ovlivnit dosud nepříznivou klinickou prognózu nejen pacientů, ale i jejich heterozygotních příbuzných. Primární prevence vzniku malignit i snížení rizika sekundárních malignit je dána jednoduchým respektováním důsledné ochrany před mutageny (záření a chemikálie) a respektování poruchy stability DNA je rozhodující pro úspěšnost léčby malignity.

Závěr

- Syndromy chromozomální instability – AT, NBS, LIGIV, FA, BS, WS, XP – jsou autozomálně recesivně dědičné a u homozygotů i heterozygotů je vysoké riziko vzniku malignity.
- Porucha reparace DNA způsobuje hypersenzitivitu k mutagenům, kterou je nutno respektovat nejen pro primární prevenci tumorů, ale i pro léčbu malignit a prevenci sekundárních tumorů.
- Pleiotropní efekt genů syndromů chromozomální instability se projevuje multisystémovými poruchami, které vyžadují multidisciplinární péči – neurologickou, imunologickou, pneumologickou, onkologickou, hematologickou, pracovní-lékařskou (o pacienty a jejich příbuzné).
- Malignita se může manifestovat před stanovením diagnózy, před zahájením léčby by mělo být provedeno vyšetření na AT, NBS, LIGIV.
- Ochrana před ionizačním zářením a expozicí alkylačními látkami, substituce imunodeficiencie a dodávka antioxidantů může zlepšit klinickou prognózu homozygotů i heterozygotů.
- Incidence heterozygotů syndromů chromozomální instability je u 2–3 % populace, jejich klinická prognóza může významně ovlivnit zdravotní stav populace a zajištění prevence vyžaduje multidisciplinární přístup. ■