

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

MIKRODELEČNÍ SYNDROMY

Seemanová-E.

Oddělení klinické genetiky Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, Praha

SOUHRN

Nové vysoce rozlišovací laboratorní techniky k zobrazení chromozómů dovolily identifikovat terminální, intersticiální a subtelomerické mikrolece jako příčinu řady syndromů mnohočetných malformací a mentální retardace s charakteristickými dysmorfickými rysy. K jejich diagnostice jsou využívány molekulárně cytogenetické sondy – fluorescenční *in situ* hybridizace FISH – které v cytogenetickém preparátu i interfázických jádrech hybridizují se specifickými úseky chromozómů. Delece takových částí chromozómu představují ztrátu několika genů a vedou k projevům tzv. contiguous genových syndromů či mikrolečnických syndromů. V poslední době se jejich počet velmi rozrostl a jejich společné charakteristiky jsou významné pro důsledky v klinické i genetické prognóze. 1) Variabilita klinických projevů je široká v závislosti na velikosti a umístění mikrolece; 2) Dysmorfické rysy většinou tvoří charakteristickou faciés, rozpoznatelnou již somatoskopicky; 3) Vrozené srdeční vady a mentální retardace jsou nejčastějšími příznaky většiny mikrolečnických syndromů; 4) Obvykle vznikají v důsledku čerstvě vzniklé mutace, jen 1–10 % jsou děděny buď z gonadální mozaiky jednoho z rodičů, balancované translokace, nebo i identické mikrolece u jednoho z rodičů; 5) Sumární pravděpodobnost opakování výskytu takových syndromů v rodině je nízká, nicméně v individuálních případech děděné mutace může být až 50%; 6) Genetická heterogenie je častá a odpovědné geny mohou nejen být lokalizovány na různých chromozómech (např. syndrom Di George na 22q i 10q), ale také být důsledkem nulizomie paternálního 15q12 chromozómu, Angelmanův syndrom maternálního 15q12 chromozómu; 7) Výskyt těchto jednotek je poměrně častý (1:4000–1:30 000), neboť vznikají z nejčastějších chromozomálních strukturálních aberací při nerovnoměrném crossing overu; 8) Imprinting se uplatňuje v některých případech (Prader-Williho syndrom je důsledkem nulizomie paternálního 15q12 chromozómu, Angelmanův syndrom maternálního 15q12 chromozómu); 9) U vysoce rizikových forem je prenatální prevence dostupná již ve 12. gestačním týdnu.

Klíčová slova: mikrolece, funkční nulizomie, imprinting, mikrolečnické syndromy, variabilita fenotypu, genetická prognóza.

SUMMARY

Seemanová E.: Microdeletion Syndromes

New high-resolution cytogenetical technique identified an increased number of terminal, interstitial and subtelomeric microdeletion as the etiology of many syndromes of multiple congenital anomalies, mental retardation and facial dysmorphism. A loss of contiguous genes shows a high phenotypical variability and at the same time it is significant for genetic prognosis.

1) Variability of clinical features depends on the size and pathogenetic mechanism of underlying deletion; 2) Dysmorphic face features are of a characteristic type and can be somatoscopically recognized; 3) Heart defects and mental retardation are common features of microdeletion syndromes; 4) New mutations represent the most common etiology of microdeletions; only 1 to 10% of mutations are transmitted from the parental gonadal mosaics, from the balanced translocation or from the same microdeletion in parents; 5) Recurrence risk is low, but it may be as high as 50% in individual cases of inherited mutation; 6) Genetic heterogeneity is high and the responsible genes can be located at different chromosomes (e.g. Di George syndrome due to mutation on 22q or 10q) and can also result from microdeletion or point mutation (in the Shprintzen syndrome 70 % represent microdeletion and 30 % point mutation at 22q11, in Rubinstein-Taybi syndrome 10 % cases result from microdeletions and 90% from point mutations); 7) Population incidence of microdeletions is high (1:4000 to 1:30 000) because their etiologic mechanism is related to the common unequal crossing over; 8) Imprinting plays a role in some cases, e.g. Prader-Willi syndrome results from nullisomy of paternal 15q12 chromosome, Angelman syndrome is related to that of maternal 15q12 chromosome; 9) Prenatal prevention of the high risk familial chromosomal rearrangements is feasible since the 12th gestation week.

Key words: microdeletion, imprinting, contiguous genes, microdeletion syndromes, genetic prevention.

Se.

Čas. Lék. čes., 141, 2002, No. 12, p. 363–370.

Některé dlouho známé a klinicky dobře definované syndromy mnohočetných malformací a mentální retardace vyvolávaly dojem chromozomální etiologie, neboť charakteristická faciální dysmorfie dovolila již prima vista (somatoskopicky) pomýšlet na určitou jednotku, riziko opakování ve většině případů bylo nízké a jen v malé části rodin s postiženými bylo genetické riziko vysoké.

Teprve zdokonalené cytogenetické metody dovolily rozpoznat malé chromozomální delece v některých případech a moderní vysoce rozlišující molekulárně cytogenetické metody využívající fluorescenční *in situ* hybridizace rozšířily spektrum různých mikrolecí, které se stále rozšiřuje. Mikrolece

jsou jakýmsi přechodem mezi světelným mikroskopem rozpoznatelnými chromozomálními delecemi a jen sekvenováním prokazatelnými bodovými mutacemi. Kombinace konvenčních cytogenetických metod a užití molekulárních fluorescenčních sond zdokonalily a zjemnily jejich diagnostiku, ale především ukázaly jejich vysokou, a tedy klinicky významnou populační incidenci, pohybující se od 1:4000 výše. Jejich výskyt je tedy srovnatelný s výskytem jiných chromozomálních aberací jako např. Edwardsova či Patauova syndromu, které již vešly do povědomí lékařů různých odborností.

Převážná většina mikrolečnických syndromů je důsledkem ztráty určitého chromozomálního úseku, představující blok

několika genů. Delece mohou postihnout **terminální** úseky krátkých či dlouhých ramének (tab. 1), **intersticiální** (tab. 2) úseky nebo **subtelomerické** úseky chromozómu a nullizomii lze prokázat FISH metodami. Mikrodeleční syndromy však mohou vzniknout i v důsledku uniparentální izo/heterodizomie a k jejich průkazu jsou pak nezbytné molekulárně genetické metody. A konečně plynulý přechod tvoří k mutacím bodovým (ztráta či záměna jen jedné či několika bází), jejichž průkaz vyžaduje velmi náročné sekvenování kritického úseku. Praktickým důsledkem pro diagnostiku mikrodelečních syndromů je nemožnost vyloučení uvažované diagnózy při negativním výsledku FISH metody a z toho vyplývající důsledky pro genetické poradenství, neboť bodové mutace jsou v převážné většině důsledkem čerstvé mutace. Terminální mikrodelece mohou být v 10 % důsledkem nebalancované translokace a vyšetření rodičů je absolutně indikované. U pacientů s intersticiálními mikrodelecemi je translokace, inverze či jiná chromozomální aberace u některého z rodičů zjišťována asi v 1–2 %.

V některých případech se uplatňuje imprinting, jak bylo demonstrováno prvně E. Englem (1990) u Prader-Williho a Angelmanova syndromu.

Tab. 1. Nejčastější mikrodeleční syndromy – terminální ztráty

Syndrom	lokalisace mutace	výskyt	diagnostická FISH účinnost
Slavotínkův	1p36	1:10 000	více než 95 %
Wolf-Hirschhornův	4p15-p16	1:30 000	více než 95 %
Lejeuneův			
kočičího křiku	5p15-p16	1:20 000	více než 95 %
Jacobsenův	11q23	1:25 000	cca 75 %
Miller-Diekerův	17p13	1:10 000	více než 90 %

Tab. 2. Nejčastější mikrodeleční syndromy – intersticiální ztráty

Syndrom	lokalisace mutace	výskyt	účinnost detekce FISH
Williamsův	7q11	1:10 000	více než 95 %
Prader-Williho	12q12 pater	1:25 000	cca 70 %
Angelmanův	15q12 mater	1:15 000	cca 70 %
Smith-Magenisův	17p11	1:25 000	až 100 %
Di Georgeho	22q11	1:4000	90–95 %
	10q		5–10 %
Shprintzenův	22q11	1:10 000	70 %

KLINICKÉ PROJEVY MIKRODELEČNÍCH SYNDROMŮ

TERMINÁLNÍ MIKRODELECE

Slavotínkův syndrom – fenotyp v důsledku mikrodelece 1q36 je ukázán na obrázku 1 a zachycuje typické projevy: mikrocefalii, poruchu růstu, obličejový rozštěp, asi v 75 % srdeční anomálie, hypoplazii středních obličejových partií, dlouho otevřenou velkou fontanelou s prominencí čela, enoftalmem a mentální retardací. Terminální mikrodelece 1q36 je asi v 10 % důsledkem nebalancované translokace, přičemž jeden z rodičů je nositelem chromozomální přestavby. Důsledkem bodové mutace je tento syndrom, vyskytující se asi stejně často jako např. hemofilie A, a vyskytuje se jen asi v 5 % případů. *Klinická prognóza* postižených je přijatelná a odvisí především na hloubce mentální retardace, která je obvykle mírnějšího stupně, a postižení se zařazují s určitými školními komplikacemi do běžného života. V dospělosti se může manifestovat kardiomyopatie, porucha sluchu i zraku i křeče. Musí

nás zajímat *genetická prognóza*, jejich reprodukce je spojená s 50% pravděpodobností přenosu odpovědné mikrodelece n potomstvo. Účinná genetická prevence prenatalní diagnostikou je možná již v 1. trimestru gravidity.

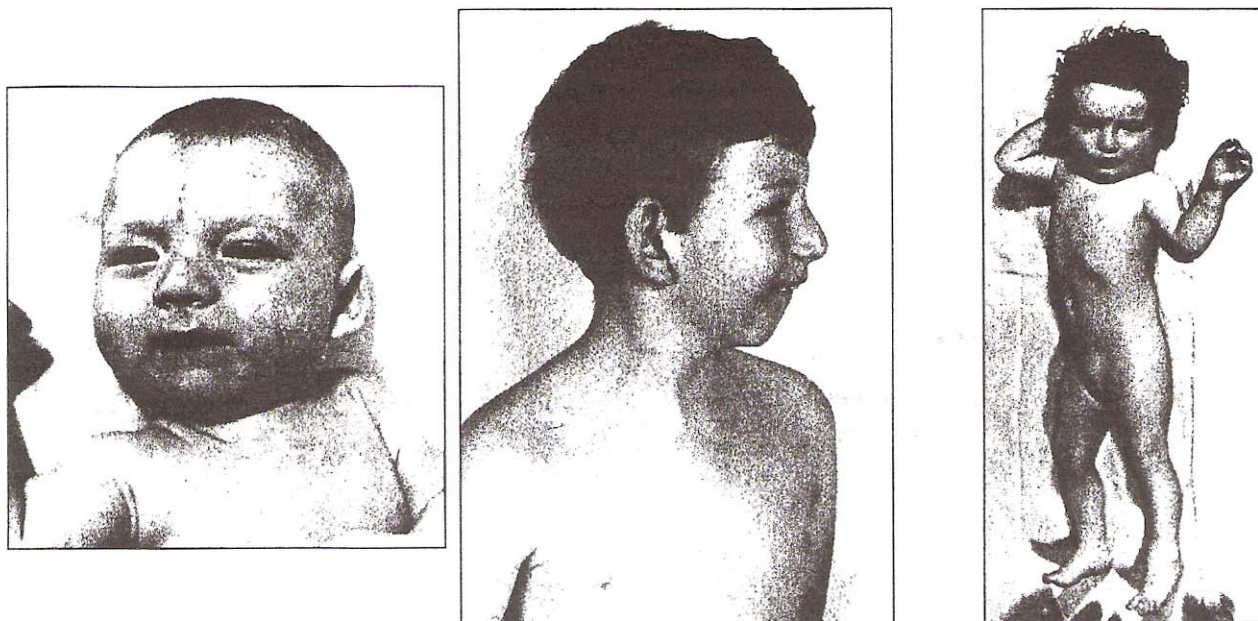


Obr. 1. Fenotyp dítěte se Slavotínkovým syndromem – retrognathie, enoftalmus, níže uložené boltce s ventrálně posunutou osou

Wolf-Hirschhornův syndrom – terminální mikrodelece krátkého raménka 4. chromozómu se vyskytuje vzácněji, asi 1:30 tisíc porodů a fenotyp pacienta je ukázán na obrázku 2. Rozsah delece bývá malý a při standardním chromozomálním vyšetření snadno přehlédnutelný, proto již klinik by měl indikovat speciální vyšetření na základě fenotypu. *Klinická prognóza* postižených je nepříznivá a závisí především na závažnosti srdeční anomálie, které se vyskytují u 50 % nositelů mikrodelece. Jedná se nejčastěji o různé typy defektů septa (ASD, VSD) a neuzavřený Botallův duktus (PDA). Novorozenci jsou hypotrofičtí, někdy předčasně narození, nápadná je hypotonie, která může ohrozit život dítěte opakovanými infekcemi i aspirací. Později se projeví hluboká psychomotorická retardace a záhy je facies nápadná hypertelorismem, někdy kolobomem duhovky, divergentním strabismem, převislou špičkou nosu, dysplastickými, níže uloženými, ventrálně rotovanými ušními boltci. *Genetická prognóza* vlastní reprodukce je neaktuální vzhledem k nejisté životní prognóze a závažné mentální deficienci, pro sourozence je riziko významně zvýšeno v 10 %



Obr. 2. Pětileté dítě s Wolf-Hirschhornovým syndromem – dystrofie, divergentní strabismus, výrazný nos



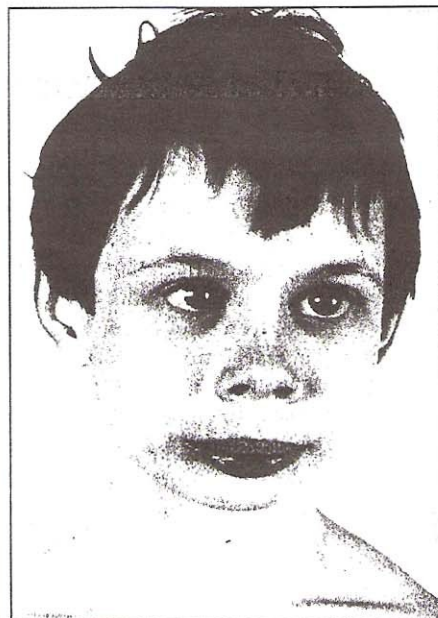
Obr. 3. Facies pacientů s Leijeneuvým syndromem kočičího křiku v různém věku



Obr. 4. Děvčátko s Jacobsenovým syndromem – hypertelorismus, široký, vkleslý kofen nosu, krátký nos se zvednutými nostrilami, níže uložené boltce



Obr. 5. Charakteristický profil kojenců s Miller-Diekerovým syndromem – vyhlazený frontonazální úhel, prominující horní ret, níže uložené, dysplastické boltce



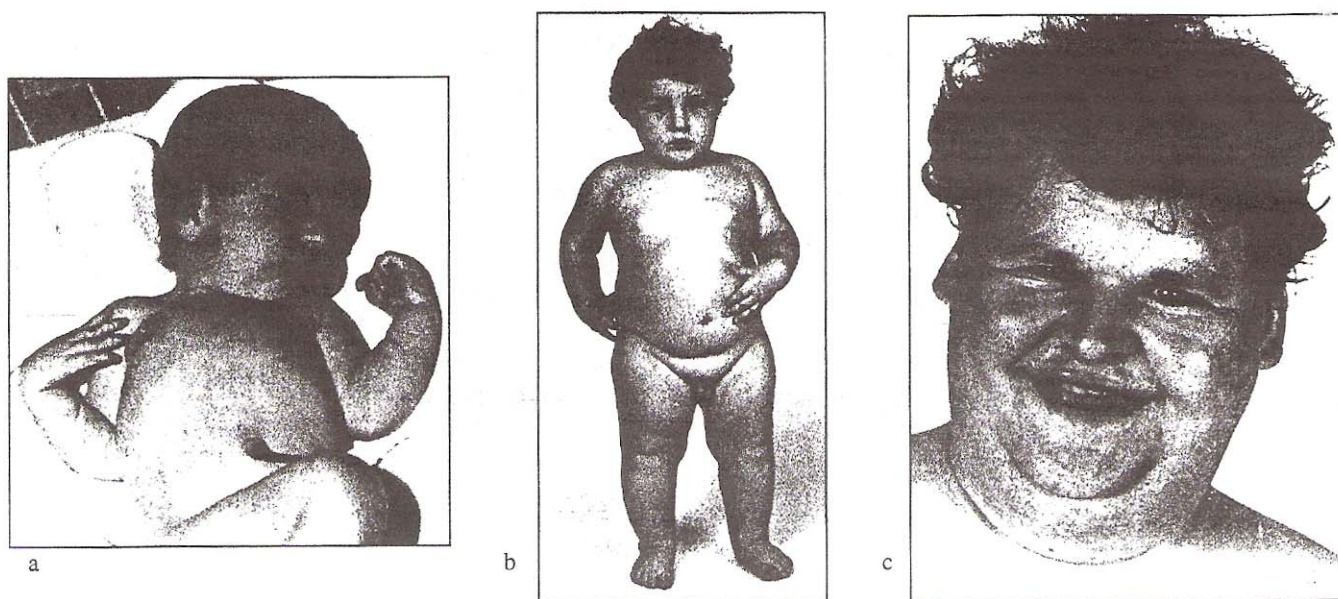
Obr. 6. Fenotyp chlapce s Williams-Beurenovým syndromem – konvergentní strabismus, makrostomie, silné rty, široká špička nosu

rodin, kde jeden z rodičů je nositelem balancované translokace. Jedná se pak o indikaci k prenatální diagnostice.

Leijeneuv syndrom kočičího křiku – je projevem terminální delecce krátkých ramének 5. chromozómu, obvykle zjistitelné již při rutinním cytogenetickém vyšetření, nicméně některé delecce jsou minimální. Fenotyp je spíše znám u kojenců (obr. 3), kdy je nápadný křik připomínající křik kočky. Dobře rozpoznatelný je hypertelorismus s plošným hemangiomem na glabele, příp. i víčkách, nápadný je kontrast facies lunata (dojem eutrofického zjevu, pokud je dítě oblečeno) a významné hypotrofie a hypotonie tělíčka. Životní prognóza opět závisí na stupni hypotonie a závažnosti srdeční vady (VSD, PDA), která je přítomna u třetiny pacientů. V dospělosti je nápadná troj-

úhelníkovitá tvář a snad i atraktivní štíhlá, souměrná postava, která u jiných chromozomálních aberací je spíše vzácností. **Klinická prognóza** je však nepříznivá, neboť IQ obvykle nepřesahuje 30, děti začnou běhat až kolem 5–6 let, jednoduchá řeč se vyvine ještě později. Presenilní projevy zejména cerebrálních komplikací se mohou objevit již po 20. roku věku. **Genetická prognóza** vlastní reprodukce je tedy neaktuální, další reprodukci rodičů nutno vyloučit, nebo prevencí zohlednit balancovanou translokaci jednoho z rodičů, která se vyskytuje v 10 % případů. S ohledem na klinickou závažnost afekce je indikace k prenatální diagnostice v těchto rodinách absolutní.

Jacobsenův syndrom – je důsledkem terminální mikrodelecce dlouhých ramének 11. chromozómu, který se vyskytuje asi



Obr. 7. Pacienti s Prader-Williho syndromem – u novorozence typická poloha pro hypotonii a dlouhé prstíky (a), u chlapců předškolního věku hypoplazie genitálu a akromikrie (b), u dospělého pacienta bitemporální zúžení a masité tváře a podbradek (c)

stejně často jako předchozí syndromy, nicméně je méně diagnostikován snad proto, že klinické projevy zejména mentální deficiencie jsou mírnější. Vývojové opoždění může být interpretováno jako důsledek opakovaných hospitalizací v souvislosti s péčí o problematiku srdeční anomálie (obvykle VSD), která se vyskytuje nejméně u 2/3 postižených. Novorozenci jsou lehce hypotrofičtí, adaptaci může komplikovat hypotonie, facies je nápadná hypertelorismem, často epikantem i ptózou a vkleslým kořenem nosu, krátkým nosíkem s antevertovanými nostrilami, retromikrognathii, dysplastickými, níže uloženými boltci a brachymikrocefalií (obr. 4). Na rukách bývá brachydaktylie a klinodaktylie 5. prstíků, později se může manifestovat trombocytopenie a anémie. Mentální retardace je mírná, takže *klinická prognóza* je slušná a přichází v úvahu i reprodukce, zejména u děvčat, jejich *genetická prognóza* je spojena s 50% pravděpodobností přenosu mikrodelece na potomstvo, a tedy absolutní indikací k preventivním opatřením, stejně jako u rodičů, z nichž jeden je přenašečem balancované translokace (asi 10 % rodin).

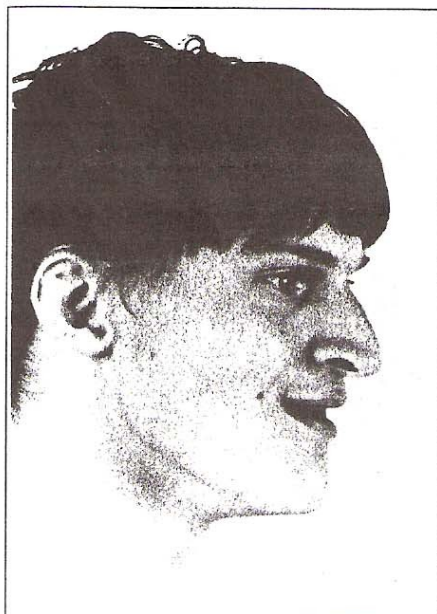
Miller-Diekerův syndrom – představuje projevy terminální mikrodelece krátkého raménka 17. chromozómu. Růstová retardace může být zachycena již prenatálně při ultrasonografickém vyšetření ve 2. či 3. trimestru, poporodní adaptace je provázena řadou komplikací z hypotonie a neprospívání. Liscencefalie se může projevit nejen agyrií, ale i tachygyrií a heterotopickými ložisky, vede k mikrocefalii s bitemporálním zúžením od útlého věku, nos je krátký a signálním příznakem je vyhlazený frontonazální úhel (obr. 5), převislý horní ret a při křiku vrásky na čele různého směru. Psychomotorická retardace je hluboká a u přeživších je mentální defekt odpovídající IQ kolem 20. *Klinická prognóza* je nepříznivá, úmrtnost vysoká, *genetická prognóza* se tak týká jen další reprodukce rodičů, která je u 10 % rodin spojena s vysokým rizikem opakování z balancované translokace u jednoho z nich.

INTERSTICIÁLNÍ MIKRODELECE

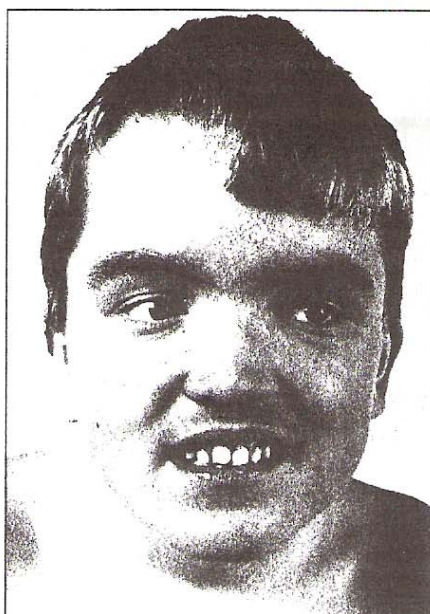
Williams-Beurenův syndrom – mikrodelece zahrnující elastinový gen na 7q11.23 vysvětluje část fenotypických projevů

této jednotky, jako jsou silné rty, makrostomie, periorbitální prosáknutí, a především u 80 % srdeční anomálie, zejména supravulvárni aortální stenóza (v 65 % SAS), ale i supravulvárni pulmonální stenóza (ve 25 % PS) či defekt septa komorového (v 10 % VSD), patrně spolu s růstovou retardací již po porodu. Perinatálně a později i v zátěžových situacích (např. při operacích) se projevují hyperkalcémie. *Klinická prognóza* je celkem příznivá, srdeční vada upravitelná, růstová a mentální retardace nevýrazné. Verbální inteligence se jeví výrazně vyšší než skutečná, nápadné je chování dětí i dospělých, které lze označit jako bez zábran až vlezlé a pro hovornost jsou nazýváni „baviči“ nebo „koktejlými společníky“. Faciální dysmorfie je nezaměnitelná (obr. 6), nápadný je hypertelorismus, strabismus, hvězdčité vzory na světlých duhovkách, velká ústa se silnými rty, mikrodonťi a plochým filtrem. Hlas je i u malých dětí hluboký a hrubší. *Genetická prognóza* vlastní reprodukce je spojena s 50% pravděpodobností přenosu na potomstvo, pro sourozence jen v 1 % rodin je riziko vysoké, ve většině případů je mikrodelece důsledkem čerstvé mutace. Bodové mutace jsou příčinou postižení jen asi 5 % pacientů.

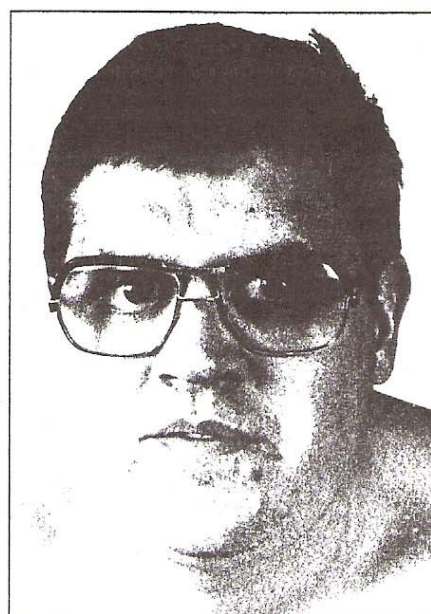
Prader-Williho syndrom (PWS) – je v 70 % projevem intersticiální mikrodelece 15q12 paternálního původu (nullisomie) a ve 30 % důsledkem uniparentální (paternální) izodisomie (UPD) nebo bodové mutace. Nápadná je změna fenotypických projevů u kojenců a později v životě. Zatímco po porodu je v popředí klinických příznaků růstová retardace, nápadná hypotonie s jejími důsledky na dýchací obtíže, aspirace, poruchy příjmu potravy s neprospíváním, velké ruce a nohy s dlouhými prsty (obr. 7a), po prvním roce je hlavním problémem hyperfagie, zlostnost nalačno, obezita až monstrózní a postupný vývoj akromikrie s brachydaktylií a lahovitě se zužujícími prsty, bitemporální zúžení s „křeččími“ tvářemi (obr. 7b), genua valga a vývoj diabetu mellitu a kardiomyopatie, které jsou důvodem zkrácení délky života. *Klinická prognóza* byla již významně zlepšena včasnou diagnózou v kojeneckém věku a prevencí vývoje adipozity. Srdeční vady jsou přítomny jen asi u 10 % pacientů a bývají dobře korigovatelné (ASD, VSD, PDA). Mentální úroveň odpovídá IQ 50–60, nápadné jsou



Obr. 8. Dospělý pacient s Angelmanovým syndromem – převíslá špička nosu a prominence brady, prominence zubů při makroglozii



Obr. 9. Chlapec a muž (nepřibuzní) se Smith-Magenisovým syndromem – plochost obličeje, krátké filtrum při hypoplazii maxily



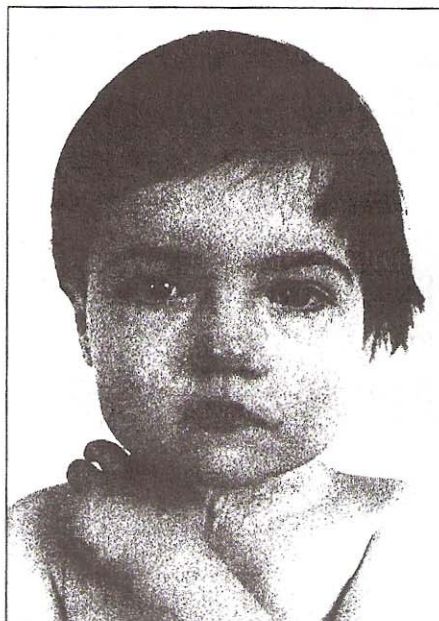
poruchy chování, bezdistančnost až obtížnost, nemotornost, ale především nápadné rozdíly v závislosti na nasycení, nalačno jsou agresivní, zlí a velmi vynalézaví, jak se k jídlu dostat. Řeč je jednoduchá, dyslalická, většina pacientů má kudrnaté husté, světlé vlasy, výjimečně asi v 5 % případů může být intelekt nedotčen. *Genetická prognóza* vlastní reprodukce představuje 50% pravděpodobnost přenosu na děti, pro sourozence je většinou příznivá, neboť jen u 1–3 % rodin je zjištěna chromozomální přestavba u jednoho z rodičů.

Angelmanův syndrom – nazývaný také happy pupet (šťastné loutky) – představuje stejnou mikrolececi jako u Prader-Williho syndromu, avšak maternálního původu. I u tohoto syndromu je etiologií v 70 % mikrolecece, ve 30 % UPD či bodová mutace, které nejsou FISH metodou zjištělné. Klinickými projevy se však afekce výrazně liší od PWS. Perinatální období nebývá tak dramatické a teprve v kojeneckém období bývá nápadné vývojové opoždění, záchvaty smíchu, epizody záchvatů křečí, později toporná, loutkovitá chůze. V kojeneckém věku jsou děti líbezné, obvykle plavé, modrooké, později makroglosie s prominencí úst, převíslost nosu a špičatá brada se třou příjemný výraz (obr. 8), záchvaty smíchu jsou neadekvátní situacím, vývojové opoždění závažné, řeč se nevyvine, epileptické záchvaty mohou být časté. EEG nálezy jsou charakteristické až v 80 % případů, takže tento příznak by měl být vždy před indikací náročného molekulárně genetického vyšetření (není-li mikrolecece prokázána a podezření na AS trvá) ověřen. *Klinická prognóza* je nepříznivá především pro hluboký mentální defekt, *genetická prognóza* pro reprodukci rodičů je většinou příznivá, jen v 5 % případů je spojena s vysokým rizikem opakování vzhledem k balancované chromozomální přestavbě u jednoho z rodičů, prenatální prevence možná.

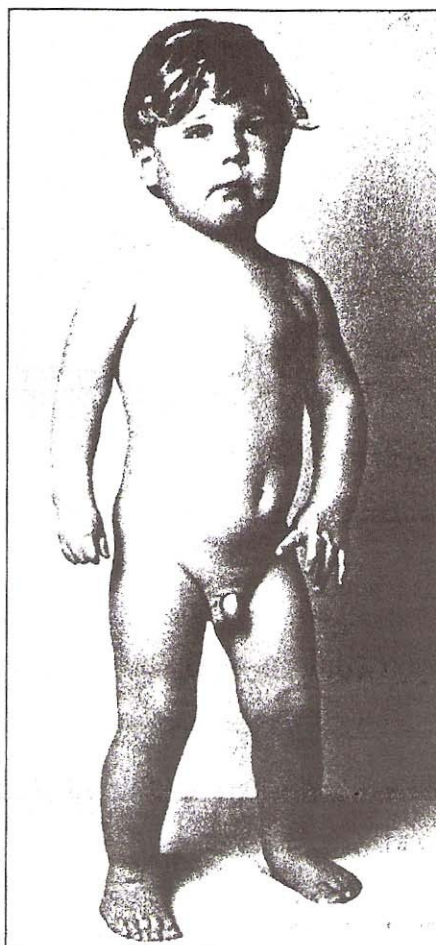
Smith-Magenisův syndrom – intersticiální mikrolecece 17p11 je většinou důsledkem čerstvé mutace, balancovaná chromozomální přestavba u jednoho z rodičů je zcela výjimečná. Postižení mohou mít poruchy poporodní adaptace, obvykle

je prvním příznakem až vývojové opoždění a později poruchy spánku a chování. Od útlého dětství bývají pacienti těkaví a v noci aktivní, přes den spaví, u 75 % se projevuje autoagresivita, vzácně agresivita i k okolí. Fenotyp je výraznější až ve školním věku brachycefalií, maxilární hypoplazií s plochostí obličeje, lehkou zrakovou vadou, myopie se s věkem zhoršuje až k –20D a při sebezraňování hlavy může dojít k odchlípení sítnice (obr. 9). Ruce mají krátké prsty. Růstová retardace nebo neprospívání nebývají nápadnější. Životní prognóza je dobrá, srdeční vady jsou přítomny jen asi u 10 % pacientů a jedná se o lehčí ASD, VSD, PDA. *Klinická prognóza* je tedy příznivá, *genetická prognóza* vlastní reprodukce představuje 50% riziko opakování, pro reprodukci rodičů jsou vyhlídky příznivé, v ojedinělých rizikových rodinách je účinná prevence možná.

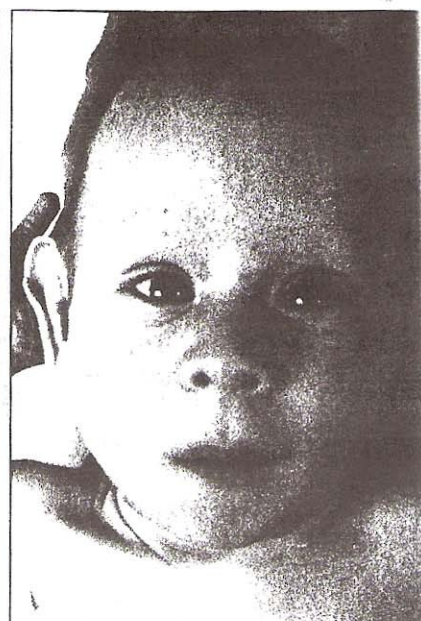
Di Georgeho syndrom – je nejčastějším mikrolečným syndromem s výskytem cca 1:4000 porodů a býval nazýván syndrom 3. a 4. žaberního oblouku. Fenotypová variabilita je velmi široká, neboť mikrolecece 22q11.2 zahrnuje až 40 genů, a tak se některé podobné syndromy ve své symptomatologii překrývají (např. kardiofaciální syndrom, velokardiofaciální syndrom) a neexistuje korelace mezi velikostí delece a klinickými projevy. Některé mikrolecece se projevují i intrafamiliární variabilitou projevů, někteří jejich nositelé mají jen charakteristickou facies s krátkými štěrbinami, epikantem, krátkým, širokým nosem s antevertovanými nostrilami, krátkým filtrem, „naducanými“ tvářemi, dysplastickými malými a ventrálně rotovanými bolteci, a mentálně jsou nenápadní (obr. 10). Jiní nositelé mohou perinatálně zemřít v důsledku hypokalcémie, hypoplazie parathyroidů, obličejového rozštěpu, aplazie tymu s defektem T lymfocytů, těžké srdeční anomálie (konotrunkální, anomálie oblouku aorty), přítomné u 95 % nositelů mikrolecece. Necelých 5 % klinicky stejných případů má podklad v deleci krátkého raménka 10. chromozómu. *Klinická prognóza* závisí na závažnosti srdeční anomálie a mentálního defektu, *genetická prognóza* je u 5–10 % rodin v důsledku familiárních mikrolececí spojena s 50% pravděpodobností opakování afekce v rodině.



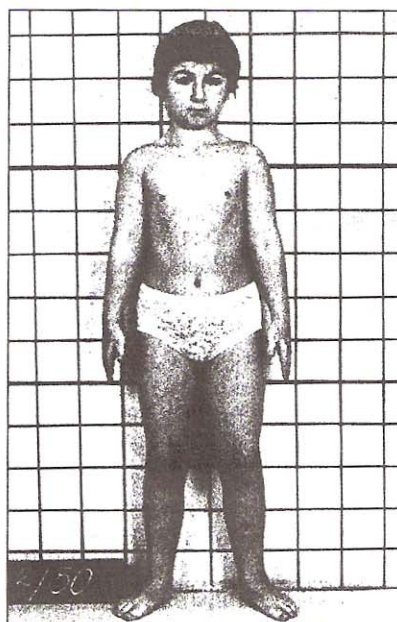
Obr. 10. Charakteristická facies pacientů s Di Georgeho syndromem – „Zmatlíkovské“ tváře, mikrostomie, malé dysplastické boltce, malý nos



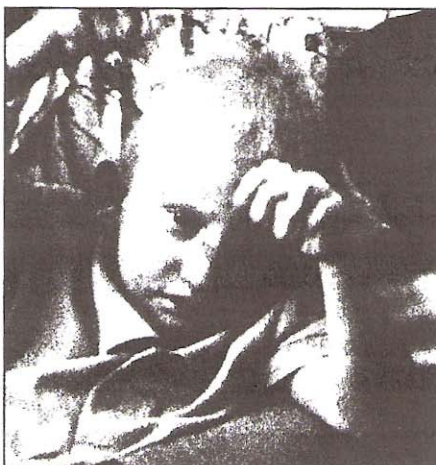
Obr. 11. Nespecifický fenotyp u dítěte s Shprintzenovým-Sedláčkovým syndromem



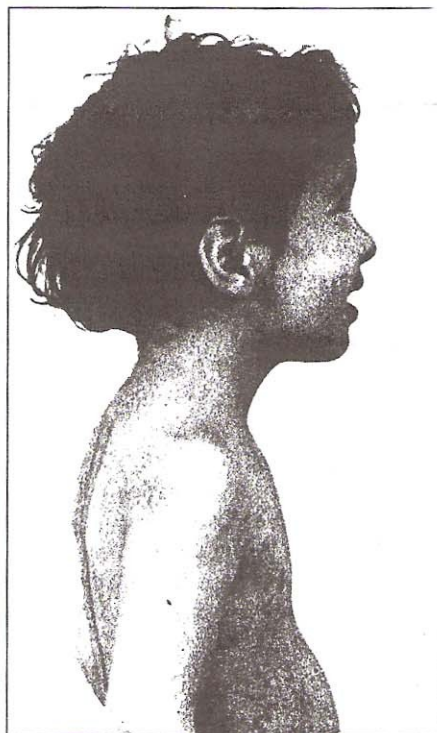
Obr. 12. Batolet s Langer-Giedionovým tricho-rhino-phalangeálním II syndromem – široké nosní septum, dysplastické boltce



Obr. 13. Pacientka s Rubinsten-Taybiho syndromem – antimongoloidní štěrbiny, prominující septum nosní a různé typy anomálií palců, široké distální falangy všech prstů



Obr. 14. Děvčátko s Alagilleovým syndromem v 5 letech – zduření kloubů rukou, nosu a boltců v důsledku cholestatomů



Obr. 15. Děvčátko s incontinentia pigmenti ve věku 4 let

Tab. 3. Vzácné mikroleční syndromy – contiguous-gen-syndromy (CGS)

Syndrom	lokalizace	geny	častost delece (FISH pozit.)
Albrightova osteodystrofie	2q37	neidentifikované	5–10 %
Seathre-Chatzenův	7p21	TWIST	5 %
holoprosencefalie	7q36	hSHH	5 %
Langer-Giedionův trichorhinofalangeální	8q24	EXT1, TRPS1	10–20 %
HDR	10p14	GAZA-3	5 %
WAGR	11p13	WT1, PAX6	5–10 %
retinoblastom	13q14	RB1	5–10 %
Rubinsten-Taybiho	16p13.3	CBP	10 %
Diamond-Blackfanova anémie s dysmorfii	19q13	RPS19	5 %
Alagilleův	20p11	JAG1	5 %
X chromozomální CGS			
DMD, chron. granulomatóza, OTC	Xp21	DAX1, DMD, CYBB, OTC	5 %
chondrodystrofie punctata Kallmannův	Xp22	SHOX, STS, ARSE, KAL1, MRX49, OA1	5 %
ichtyóza gonozomální	Xp22	STS	90 %
myotubulární myopatie, hypogenitalismus	Xq28	MTM1	5 %
incontinentia pigmenti (Bloch-Salzberger)	Xq28	NEMO	80 %

Shprintzenův-Sedláčkové syndrom – má podklad ve stejné mikrolececi jako Di Georgeho syndrom, klinické projevy jsou však poněkud odlišné (obr. 11). V popředí je od narození porucha anatomická nebo jen funkční měkkého patra (palatoschisis, nebo jen krátké velum s regurgitací potravy nosem), výskyt vrozených srdečních vad je jen asi u 30 % pacientů, řeč je „huhňavá“ z otevřeného velofaryngeálního uzávěru, facies bývá nápadná dlouhým širokým nosem, dysplastickými boltci, růstová i mentální retardace je obvykle mírná. Již v dětství a zejména v pubertě a dospělosti je však významný vysoký výskyt psychóz u pacientů, až u 30–50 % pacientů. *Klinická prognóza* quad vitam je podstatně lepší než u Di Georgeho syndromu, pro *genetickou prognózu* pro vlastní reprodukci i potomstvo příbuzných platí totéž co pro Di Georgeho syndrom.

Ze vzácně se vyskytujících mikrolečních syndromů (tab. 3) chceme prezentovat jen některé, např. **Langer-Giedionův** uváděný na obrázku 12 a ukazující kojence se širokým nosním spektrem, chudým vlasovým krytem a opožděním psychomotorického vývoje, u kterého se již ve 4 letech manifestovaly mnohočetné exostózy.

Rubinstein-Taybiho syndrom – má velmi charakteristický fenotyp od narození s širokými distálními falangami, příp. i radiální či tibiální dukci palců, antimongoloidním sklonem očních štěrbin a hypoplazií nosních křídel (obr. 13). Poporodní adaptace bývá komplikovaná a pozdější vývojové opoždění pak může být interpretováno jako důsledek poporodních komplikací. Mentální defekt i mírný těžkopádný charakter bývá srovnáván s povahou pacientů s Downovým syndromem.

Alagilleův syndrom – je charakterizován pěti kardinálními příznaky: aplazie/hypoplazie/stenóza intrahepatálních žlučových cest vedoucích k hypercholesterolémii, stenóza a pulmonalis, zejména jejich periferních větví, anomálie vertebrální, embryotoxon a podlouhlou facies s dlouhým, všude stejně širokým nosem (obr. 14). Mentální vývoj nebývá postižen.

Bloch-Salzbergerova incontinentia pigmenti – je nápadná závažnými kožními změnami po porodu, mokřavé periorificiální pláty po prvním roce se spontánně hojí, ve vlasech zůstávají alopetická ložiska, na kůži pigmentace připomínající ožeh-

nutí plamenem a seřazované do Blaschkových linií (projev somatické mozaiky v důsledku lyonizace gonozomálně dominantní mutace). Mentální vývoj je obvykle nedotčen (obr. 15).

Spektrum mikrolečních syndromů se bude nepochybně dále rozšiřovat, jak o tom svědčí nález subtelomerických deleceí u 8 % dětí s neobjasněnou příčinou mentální retardace, faciální dysmorfie a již prenatální růstovou retardací. Vzácně může být růst urychlen. Význam jejich identifikace spočívá v rozpoznání klinické prognózy postiženého a zejména většinou příznivé genetické prognózy reprodukce příbuzných i s možností účinné genetické prevence v identifikovaných vysoce rizikových rodinách. Tyto klinické jednotky jsou zatím příliš různorodé a na kritéria pro jejich diagnostiku je nutno ještě shromažďovat zkušenosti. Detekce subtelomerických mikroleceí může objasnit i etiologii infertility v některých rodinách.

Zkratky

- AS – atriální septum (síňová přepážka)
- ASD – atrial septal defect (defekt síňového septa)
- FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace
- PDA – patent ductus arteriosus (otevřená tepenná dučej)
- PWS – Prader-Williho syndrom
- UPD – uniparentální dizomie (chromozomální pár má sice správně jen va chromozómy, ale oba jsou omylem od jednoho rodiče)
- VSD – ventricular septal defect (defekt hornů sepe)

LITERATURA

- Slavotínek, A., Shaffer, L. G., Shapira, S. K.: Monosomy 1p36. J. Med. Genet., 36, 1999, s. 657–663.
- Edelmann, L., Pandita, R. K., Spiteri, E. et al.: The common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. Hum. Mol. Genet., 8, 1999, s. 1157–1167.
- Kant, S. G., Van Haeringen, A., Bakker, E. et al.: Pitt-Rogers-Danks syndrome and Wolf-Hirschhorn syndrome are caused by a deletion in the same region on chromosome 4q16.3. J. Med. Genet., 34, 1997, s. 569–572.
- Ludecke, H. J., Schaper, J., Meinecke, P. et al.: Genotypic and phenotypic spectrum in tricho-rhino-phalangeal syndrome types I and III. Am. J. Hum. Genet., 68, 2001, s. 81–91.
- Tentler, D., Gustavsson, P., Elinder, G. et al.: A microdeletion in 19q13.2 associated with mental retardation, skeletal malformations, and Diamond-Blackfan anaemia suggests a novel contiguous gene syndrome. J. Med. Genet., 37, 2000, s. 128–131.

6. Bartsch, O., Kress, W., Wagner, A., Seemanová, E.: The novel contiguous gene syndrome myotubular myopathy (MTM1), male hypogonadism and deletion in Xq28: report of the first familial case. *Cytogenet. Cell Genet.*, 85, 1999, s. 310-314.
7. Crolla, J. A., Cawdery, J. E., Oley, C. A. et al.: A FISH approach to defining the extent and possible clinical significance of deletions at the WAGR locus. *J. Med. Genet.*, 34, 1997, s. 207-212.
8. De Vries, B. B. A., White, S. M., Knight, S. J. L. et al.: Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J. Med. Genet.*, 38, 2001, s. 145-150.
9. Knight, S. J. L., Horsley, S. W., Regan, R. et al.: Developmental and clinical application of an innovative fluorescence in situ hybridisation technique which detects submicroscopic rearrangements involving telomeres. *Eur. J. Hum. Genet.*, 5, 1997, s. 1-8.
10. Jacobsen, P., Hauge, H., Henningsen, K. et al.: An (11.22) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. *Hum. Hered.*, 23, 1973, s. 568-585.
11. Driscoll, D. A., Salvin, J., Sellinger, B. et al.: Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J. Med. Genet.*, 30, 1993, s. 813-817.
12. OMIN (Online Mendelian Inheritance in Man) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.
13. Knight, S. J. L., Regan, R., Nicod, A. et al.: Subtle chromosome rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet*, 354 (9191), 1999, s. 1676-1681.
14. Buiting, K., Saitoh, S., Gross, S. et al.: Inherited microdeletions the Angelman and Prader-Willi syndromes define an imprinting cent on human chromosome 15. *Nature Genet.*, 9, 1995, s. 395-400.
15. Brdička, R.: Lidský genom – 22. chromozóm. *Čas. Lék. čes.*, 13 2000, s. 355-357.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NE 6912-4 a VZ 1113000.

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc
Oddělení klinické genetiky Ústav biolog.
a lékařské genetiky 2. LF U
150 06 Praha 5, V Úvalu 2
fax: 02/24 43 35 2
e-mail: eva.seemanova@lfmotol.cuni.cz

KNIHA

Baráková, D. et al.:
NÁDORY OKA

Grada Publishing, Praha 2002, 152 s., 20 s. barevné přílohy, cena 360,- Kč ISBN 80-247-0141-3.

V poslední době se výrazně zmnožily terapeutické možnosti při léčbě tumorózních onemocnění oka, a to jak medikamentózní, tak i invazivní. Důležitým předpokladem pro jejich úspěšnost je však jejich včasná diagnostika. Základní a obecné zkušenosti jak v diagnostice, tak i v terapii jsou samostatně shrnuty ve zvláštních kapitolách (diagnostické ve druhé a léčba v šesté kapitole). Speciální aplikace těchto postupů jsou uvedeny u jednotlivých tumorů.

Pro porozumění neoplastickým pochodům v očních tkáních je v úvodní kapitole popsána histologická charakteristika jednotlivých tumorů. Odděleně jsou pojednány nitrooční nádory a nádory spojivek, rohovky a víček. Vzhledem ke klinickým potřebám nejsou tříděny podle histopatologického charakteru, ale podle klinicky zjištěného charakteru. Podstata a buněčný typ tumorů je stručně popsán u jednotlivých afekcí. Při rozlišování melanoblastomů se autor přidržuje klasifikace podle Callendera. U jednotlivých typů tumorů je podle buněčného charakteru určována prognóza pozdějšího vývoje. Jak nitrooční nádory, tak i afekce spojivky a rohovky jsou odlišovány podle přítomnosti melanocytů, tedy na tumory pigmentované a achromní.

Ve druhé kapitole jsou obecně shrnuty diagnostické možnosti pro určení přítomnosti hlavně nitroočních nádorů. Jsou zmíněny léty osvědčené a dodnes používané postupy, počínaje přesnou a podrobnou anamnézou, a to nejen osobní, ale v určitých případech i rodinnou.

Ze základních vyšetřovacích metod je stále využívána oftalmoskopie, biomikroskopie i diafa-

noskopie Langeho lampou. Další metody již vyžadují složitější zařízení, ať již jde o ultrasonografické vyšetření typem A a B, angiografické s fluoresceinem nebo indocyaninovou zelení. Vysoce speciální aparatury, jako jsou počítačová tomografie, magnetická rezonance, emisní pozitronová tomografie a provádění 32 P testu, je možno provádět pouze na specializovaných pracovištích. Jsou tu uvedeny i invazivní diagnostické metody, kterými je možno získat tkáň k histopatologickému vyšetření.

Ve třetí kapitole jsou probrány pseudotumorózní a tumorózní afekce spojivky, a to primární nebo sekundárně sem se propagující ze sousedních tkání. I v této kapitole jsou afekce rozděleny na pigmentované a achromní. Tato onemocnění jsou diagnostikovatelná – při znalosti věci – bez speciálních vyšetřovacích metod. Ve většině případů je jejich řešení celkem bezproblémové.

Daleko složitější a obtížnější je jak diagnostika, tak i léčení u nitroočních nádorů. Tato problematika je pojednána ve čtvrté a páté kapitole, do nichž jsou zařazeny afekce melanocytární nebo achromní. Krátce jsou probrány pigmentové benigní afekce a hlavně je oprávněně věnována pozornost melanoblastomů uvey jako nejzávažnějším nitroočním neoplastickým afekcím. Je tu upozorněno na nejvhodnější pomocné vyšetřovací metody a jejich validitu. Z moderních postupů je doporučeno využití fluorescenční angiografie, ICG, počítačové tomografie a magnetické rezonance. Je tu několik instruktivních obrázků výsledků ultrazvukových vyšetření A i B typu. Melanomy duhovky jsou výrazně léze diagnostikovatelné, huře již při lokalizaci tumoru v řasnatém tělísku. Jsou tu obrázky z výsledků fluorescenční angiografie, ICG i ultrazvukového vyšetření při zobrazení A i B. Rovněž je hodnocena užitečnost počítačové tomografie a magnetické rezonance.

V páté kapitole jsou probrány nemelanotické nitrooční nádory, a to jak primární, tak metastatické včetně vaskulárních afekcí postihující cév-

natku, sítnici i terč zrakového nervu. Uvedené kapitoly jsou doplněny velmi kvalitními barevnými fotografiemi vhodně volenými tak, aby byl názorným doplňkem textové části.

V šesté kapitole jsou uvedeny současné trendy v léčbě nádorů oka. Jde především o brachyterapii, u níž jsou rozvedeny předpoklady pro úspěšnost této metodiky a stručně nastíněn postup při jejím provádění. Tento popis je vhodně doplněn obrázky ultrazvukového vyšetření A i B, a to před i po provedené léčbě. Léčba tumorózních afekcí Leksellovým gama nožem je omezena poměrně malým počtem pracovišť, která jsou touto aparaturou vybavena. Autor této stati pracuje na klinice, na které mají s tímto postupem vlastní zkušenosti, a tak může zasvěceně referovat o indikacích a účinnosti této metody. Tato zjištění jsou důležitá pro informovanost terenních oftalmologů, pro jejich případné indikování této metody.

V poslední sedmé kapitole jsou přehledně probrány dětské nádory. V úvodu jsou zmíněny vzácnější neoplastická postižení, ať již benigního nebo maligního charakteru, na která se nesmí zapomenout při diferenciální diagnostice těchto afekcí. Oprávněně je převážná část textu věnována problematice retinoblastomů jako nejzávažnějšímu neoplastickému postižení i prognóze. Jsou tu uvedeny diferenciální diagnostické obrazy i nejnovější možnosti léčebných postupů u těchto fatálních postižení.

Závěrem možno říci, že jde o velmi zásluhou publikaci, seznamující s nejnovějšími diagnostickými i léčebnými postupy těchto závažných očních postižení. Kniha bude nejen dobrou pomocnicí při přípravě mladých oftalmologů, ale i jako velmi užitečná publikace seznamující i starší oftalmology o současných možnostech řešení těchto závažných nádorových onemocnění.

Jan Vrabec
170 00 Praha 7, Šimáčkova 24/911