

F 77
ISSN 0008 - 7335
141 - 2002
Kč 33,-

VYDÁVÁ ČESKÁ
LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST
J. E. PURKYNĚ

časopis lékařů českých

1/2002

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

VÝZNAM SYNDROMŮ CHROMOZOMÁLNÍ INSTABILITY

Seemanová E., ¹Seeman P., ²Jarolím P.¹Oddělení klinické genetiky Ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK, Praha²Molekulární neurogenetická laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LF UK, Praha³Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

SOUHRN

Práce prezentuje soubor 55 pacientů a jejich rodin se syndromy chromozomální instability (SCI), zachycené v klinicko-genetické ambulanci. Studována byla včasnost správné diagnózy SCI, a to jednak zjištěním, jaký byl průměrný věk pacientů při zachycení, dále porovnáním, jaké jsou očekávané počty pacientů v naší populaci a skutečné počty detekovaných pacientů a jaká je úspěšnost zachytu kojenců s Nijmegen breakage syndromem (NBS) mezi kojenci se „signálním“ příznakem mikrocefalie. Ve čtyřgeneračních rodinách byla provedena genealogická studie se speciálním zaměřením na posouzení síly prenatální selekce a porovnání výskytu malignit a jejich typů mezi příbuznými pacientů proti výskytu malignit v naší populaci. V rodinách s výskytem Nijmegen breakage syndromu bylo možno přímo porovnat skupiny heterozygotů NBS1 mutace 657del5 a zdravých homozygotů. Konečně jsme sledovali výsledky léčby malignit u pacientů s NBS před zavedením Nijmegenského protokolu a po jeho zavedení do léčby malignit u pacientů s SCI, který zohledňuje jejich hyperradiosenzitivitu. Význam včasné diagnózy syndromů chromozomální instability a respektování jejich poruchy reparace DNA a hyperradiosenzitivity má důsledky pro diagnostickou a léčebnou péči, která musí být zohledněna ošetřujícími lékaři i informováním rodin samotných.

Klíčová slova: syndrom chromozomální instability (SCI), syndrom Nijmegen breakage, maligní onemocnění, radiosenzitivita, mikrocefalie, porucha růstu.

SUMMARY

Seemanová E., Seeman P., Jarolím P.: Chromosomal Instability Syndromes

We refer 55 cases of the chromosomal instability syndromes (SCI), diagnosed in patients of our genetical clinics. Problems of early diagnosis can be documented by a discrepancy between the expected number of patients and their relative advanced age at the time when SCI was ascertained. We have also shown that NBS patients can be diagnosed earlier and the disease sufficiently confirmed on the basis of congenital microcephaly and on the direct detection of 657del5 mutation in NBS1 gene. Genealogical analysis of families with SCI revealed a low risk of prenatal selection of affected homozygotes and high cancer prevalence in relative (in NBS families recognized heterozygotes) at young adult age. Due to severe DNA repair disorder and hyperradiosensitivity of affected homozygotes as well as unaffected heterozygotes, conventional diagnostics and treatment protocols of lymphoreticular malignancies in affected homozygotes are prohibited. The use of Nijmegen treatment protocol improved in our patients dramatically their clinical prognosis, which is documented by 6 NBS patients surviving one or two malignancies. Early diagnose of SCI and information for families and their doctors about consequences of DNA repair disorder and about their hyperradiosensitivity is essential for improving the clinical prognosis of SCI patients.

Key words: genetic instability, Nijmegen breakage syndrome, malignancies, radiosensitivity, microcephaly, growth retardation.

Se.

Čas. Lék. čes., 141, 2002, No. 1, p. 16–22.

Syndromy chromozomální instability (SCI) jsou autozomálně recesivně dědičné afekce s poruchou enzymů DNA (ligázy I, II., helikázy I, II., topoizomerázy I), které jsou charakterizovány poruchou reparace DNA a hypersenzitivitou k určitým genotoxickým agens. Nejznámějšími reprezentanty této skupiny jsou ataxia telangiectasia (AT) (1–3), Nijmegen breakage syndrom (NBS) (4–7), Fanconiho anémie (FA) (8, 9), Bloomův syndrom (BS) (9, 10), Wernerův syndrom (WS) (11–13) a xeroderma pigmentosum (XP) (14, 15).

Klinické projevy vyplývající z poruchy buněčného cyklu, a tím zvýšené pravděpodobnosti somatických mutací jsou společné pro celou skupinu SCI (15). Nejzávažnější důsledky má chromozomální instabilita v rychle se dělících buňkách, jako jsou lymfocytární buňky a spermatogonie, a vede tedy k imunodeficienci, zvýšenému riziku lymforetikulární malignity, sterilitě, někdy již prenatální růstové retardaci, ale také kožním změnám. Pleiotropní efekt odpovědných genů se dále u jednotlivých afekcí projevuje vrozenými vadami a určitými laboratorními nálezy, které jsou charakteristické pro individuální afekce. Jsou to např. hypoplasie Purkyňových buněk s progresivní degenerací mozečku, dysplazie bronchiální stěny se sklonem

k bronchiektaziím a vysoká hladina sérového alfa₁ fetoproteinu a vývoj telangiektazií u AT, kongenitální mikrocefalie s mikroencefalií a předčasným ukončením růstu hlavičky, prohlubujícím se mentálním infantilizmem a dysplazie bronchiální se sklonem k bronchiektaziím u NBS, prenatální hypotrofie, trombopenie, snížený střední objem erytrocytů a radiální a renální defekty u FA, progresivní hypotrofie, mikrocefalie a zvýšená výměna sesterských chromatid u BS, předčasné projevy senility u WS. Hypersenzitivita k mutagenům představuje přecitlivělost k ionizujícímu záření zejména pro pacienty s AT, NBS, BS a WS, přecitlivělost na ultrafialové záření se týká zejména pacientů s XP, BS, méně AT, NBS a WS a hypersenzitivita k chemickým mutagenům, jako jsou alkylační látky, je typická pro pacienty s FA (15). Pleiotropní efekt genů SCI vede k multisystémovým poruchám a vyžaduje multidisciplinární péči – neurologickou, imunologickou, pneumologickou, onkologickou, hematologickou – o tyto pacienty.

Vysoké riziko (tab. 1a, b) vzniku **malignity u homozygotů SCI** (přes 90 % u NBS a XP a kolem 50 % u AT, BS a FA) zdůrazňuje potřebu **ochrany** před agens, vůči němuž vykazují **hypersenzitivitu**. Důsledná ochrana před specifickým muta-

genem je hodnocena jako **prevence** vzniku malignity. Porucha reparace DNA musí být zohledněna i při **léčbě** malignity. Dispenzarizace takto rizikových jedinců je indikována pro sledování hladiny imunoglobulinů a chromozomální instability a jejich případné substituce nebo dodávky antioxydant, stejně jako klinická léčba a kontrola zdatnosti bronchiální tkáně u AT a NBS pacientů a podchycení časných známek malignity. Z léčby malignity pak musí být vyloučena radioterapie, chemoterapie radiomimetickými léky a zásadně redukovány dávky cytostatik. Běžné léčebné protokoly jsou pro tyto pacienty kontraindikovány a rychle letální. U velmi malých pacientů s malignitou zejména lymforetikulární je vhodné před léčbou

zajistit cílené vyšetření na SCI, neboť někdy se malignita může manifestovat dříve než typické projevy dovolující stanovení diagnózy SCI.

Častá manifestace malignit z homozygotů SCI vedla ke sledování výskytu malignit u jejich příbuzných již v době, kdy nebylo možno heterozygoty identifikovat. První studie o zvýšeném riziku malignit u příbuzných pacientů s AT publikoval Swift et al. (16, 17) a později Gatti et al. a Janin et al. (18, 19). U příbuzných pacientů s NBS zjistila zvýšený výskyt malignit Seemanová (20, 21) a později Resnick (22).

Mutace jsou typu stop kodonu či posouvají čtecí rámeček a u homozygotů mají nulový charakter na produkci proteinu,

Tab. 1a. Autozomálně recesivní syndromy chromozomální instability, populační výskyt a častost malignit u homozygotů

Afekce	homozygoti q2	heterozygoti 2pq	výskyt malignity
Ataxie telangiektasia (AT)	1:30 000–100 000	1/90–1/150	38 %
Nijmegen breakage s. (NBS)	1:70 000–150 000	1/130–1/200	80–90 %
Wernerův syndrom (WS)	1:100 000–200 000	1/150–1/220	40–50 %
Fanconiho anémie (FA)	1:200 000–400 000	1/220–1/300	30–40 %
Bloomův syndrom (BS)	1:1 000 000	1/500	40–50 %
Xeroderma pigmentosum (XP)	1:2 000 000	1/700	100 %

Tab. 1b. Typy malignit u syndromů chromozomální instability

Afekce	častost malignity	typ malignity	věk manifestace malignity
AT	38 %	ALL z T buněk lymfomy z B buněk karcinomy prsu a ovariální, žaludku, leiomyomy, sarkomy	batolata a mladší děti starší děti mladí lidé
NBS	80–90 %	ALL a BIT lymfomy mozkové tumory, gonadoblastomy	batolata a mladší děti školní děti pubertální věk
FA	30–40 %	AML karcinomy jater a sliznic	předškolní a školní děti starší děti
BS	40–50 %	myeloidní leukémie lymfomy celé spektrum nádorů	předškolní a školní děti adolescenti mladí lidé
XP	100 %	karcinomy kůže melanomy	od předškolního věku starší děti

Tab. 2. Klinické „signální“ příznaky u syndromů chromozomální instability

Afekce	signální příznak	výskyt příznaku	věk manifestace	jiné příznaky do DNA analýzy
AT	vysoká hladina AFP snížené imunoglobuliny lymfopenie periferní okulomotorická apraxie	95 % 70–80 % 50–70 % 90 %	narození kojenecký kojenecký batolecí	chromozom. zlomy, abnorm. celkinetika radiosenzitivita
NBS	kongen. mikrocefalie snížené imunoglobuliny	100 % 60 %	narození kojenecký	dobrá vitalita dítěte
FA	porodní váha do 3000 g radiální defekty snížený střední objem Ery	95 % 50 % 80 %	narození narození kojenecký	chromozom. zlomy abnorm. celkinetika
BS	hypotrofie kong. mikrocefalie pomalý růst	95 % 95 % 100 %	narození kojenecký kojenecký	zvýšené výměny chromatid (SCE)
WS	sklerodermie juvenilní katarakta diabetes mellitus, plešatost	80 % 80 % 50 %	školní pubertální 2.–3. decenium	zvýšení mikronuklei
XP	kožní pigmentace kožní karcinomy	100 % 100 %	kojenecký školní	zvýšení mikronuklei

produkce proteinu u heterozygotů je přibližně 50 %. Klinický fenotyp heterozygotů je nenápadný, laboratorní cellkinetické vyšetření, však prokáže hypersenzitivitu k mutagenům, a tedy i jejich riziko vzniku malignit lze očekávat zvýšené. Molekulárně genetické metody dovolí jejich identifikaci v rodinách homozygotů, u NBS i v rizikových populacích. Heterozygoti SCI tvoří nezanedbatelnou část populace a preventivní opatření zohledňující jejich specifika mohou mít významný efekt na zdravotní stav obyvatelstva (tab. 1a). Spektrum lymforetikulárních malignit a solidních tumorů, které se vyskytují v různém věku pacientů se syndromy chromozomální instability, je uvedeno v tabulce 1b.

Včasnost diagnostiky SCI je významná pro homozygoty i heterozygoty s ohledem na možnost ovlivnění jejich klinické prognózy a genetické prognózy reprodukce v rodině. Klinické signální a někdy patognomonické příznaky jsou přítomny většinou již záhy po porodu (tab. 2).

Úspěšnost detekce mutace je závislá na počtu odpovědných genů a jejich mutací. Afekce, které jsou důsledkem mnoha mutací nebo i několika genů (AT, FA, XP), se u potomků nepříbuzenských sňatků pak vesměs manifestují ve formě složených heterozygotů (compound heterozygosity u AT až v 99 %, u FA se jedná téměř vždy o unikátní kombinaci mutací). Tím je vysvětlena nejen nízká úspěšnost detekce mutace, ale i enormně široká fenotypová variabilita těchto afekcí (tab. 3).

Genetická prognóza reprodukce v rodinách s těmito autozomálně recesivně dědičnými afekcemi se s molekulárně genetickou diagnostikou významně zlepšila, neboť dovoluje jak identifikaci heterozygotů, tak i prenatalní diagnostiku homozygotů v jejich reprodukci, a to již v 1. trimestru.

Molekulárně genetické vyšetření je významné pro potvrzení diagnózy SCI, pro individuální hodnocení klinické prognózy a rozhodování o agresivitě léčebných intervencí. Nákladnost a nejistá efektivita přímé DNA diagnostiky v závislosti na počtu odpovědných genů a mutací zdůrazňuje význam cílené indikace DNA vyšetření na základě správného hodnocení klinických příznaků (tab. 2).

V práci jsme sledovali:

- 1) úspěšnost včasného zachytu SCI:
 - porovnáním očekávaných a zachycených počtů pacientů s SCI,
 - zjištěním průměrného věku pacientů při diagnóze SCI,
 - zachyt NBS pacientů mezi kojenci s mikrocefalií;
- 2) genealogickou analýzu zejména v rodinách s NBS:
 - zjištění síly prenatalní selekce z výskytu spontánních potratů a mrtvých plodů,
 - porovnání výskytu malignit a jejich typů mezi příbuznými pacientů (heterozygoty a zdravými homozygoty) proti výskytu v populaci;
- 3) posouzení výsledků léčby malignit u pacientů s NBS před a po zavedení Nijmegenského protokolu, zohledňujícího jejich hyperradiosenzitivitu a poruchu reparace DNA.

SOUBOR NEMOCNÝCH A POUŽITÉ METODY

V souboru pacientů oddělení klinické genetiky bylo za 25 let diagnostikováno ve spolupráci s IHG Würzburg (cellkinetické a DNA vyšetření) 55 pacientů s SCI (11 AT, 26 NBS, 15 FA a 3 XP). Zachyt SCI hodnotíme porovnáním s počtem očekávaných pacientů na základě udávané incidence homozygotů a u NBS i heterozygotů v naší populaci.

Největší soubor představuje 26 pacientů s NBS, jejichž diagnostika mohla být nyní i zpětně ověřena DNA analýzou. Tyto rodiny sledujeme dlouhodobě (3 rodiny přes 25 let, 3 rodiny 20 a více let, 3 rodiny nejméně 15 let, 3 rodiny přes 10 let, 4 rodiny nejméně 5 let a jen 3 rodiny nejvýše 1 rok) a katamnestická data byla pravidelně doplňována během genetické péče zejména o reprodukci v těchto rodech. Dlouhodobá péče o různorodou problematiku v těchto rodinách dovolila získat a ověřit genealogické údaje a také léčba malignit homozygotů se neobešla bez naší součinnosti. Získaná data o úspěšnosti léčby malignity před a po zavedení Nijmegenského protokolu jsou povzbuzivá.

Trvalý kontakt s rodinami a vědecký pokrok dovolily po zavedení přímé DNA analýzy 657del5 „slovanské“ mutace v NBS genu vyšetřit soubor 311 příbuzných pacientů NBS. Genealogická analýza v 19 NBS rodinách dovolila zjistit genotyp ještě 85 příbuzných. Tento unikátní soubor čtyřgeneračních rodokmenů rodin s NBS byl získán dávno předtím, než byl NBS vůbec

Tab. 3. Diagnostická úspěšnost přímé DNA diagnostiky syndromů chromozomální instability detekcí mutace v závislosti na počtu odpovědných genů a jejich mutací

Afekce	počet genů	lokalizace genů	počet mutací	úspěšnost detekce
AT	1	ATM 11q22-23	383	60 %
NBS	1	NBS1 8q21	7	u Slovanů 100 %, ostatní 85 %
FA	8	FANCA 16q24.3 FANCB 2? FANCC 9q22.3 FANCD 3p25.3 FANCE 6p22 FANCF 11p15 FANCG ? FANCH ? FANCX ?	přemnoho	60 % (20 % MMC rezistence) mozaicismus ze zpětných mutací
WS	1	WRN 8p12-p11.2	15–20	55 %
BS	1	BLM 15q26.1	3–5	u Askenazy Židů 100 % ostatní 90 %
XP	8	XPA 9q22.3 XPC 3p25 XPD 19q13.2 XPE 11p12 XPF 16p13.3 XPG 13q33 XPI ? XPVar 6?	mnoho	60 %

popsán a jeho etiologie rozpoznána. Již tehdy byl v rodinách pozorován výskyt malignit, který splňoval kritéria tzv. cancer families (výskyt ve středním věku u příbuzných v přímé linii ve více generacích) v jedné linii obou rodičovských rodin a dával tušit, kdo byl přenašečem mutace. Spolehlivá a objektivizovaná data o výskytu malignit u příbuzných v rodinách homozygotů byla získána mnoho let před ověřením heterozygotie NBS v liniích s opakovaným výskytem malignit.

Dva z NBS pacientů byli diagnostikováni za posledních 18 měsíců, kdy bylo za spolupráce s neurology a podpory grantu GA UK vyšetřeno 42 kojenců a batolat s mikrocefalií s cílem ověřit dostatečnou možnost včasné diagnózy na podkladě signálního příznaku mikrocefalie.

DNA metoda detekce „slovanské“ mutace v NBS1 genu byla v našem písemnictví popsána v roce 1999 (6).

VÝSLEDKY

1. Úspěšnost záchytu

- Počet registrovaných pacientů se syndromy chromozomální instability je uveden v tabulce 4 a souhlasí s očekávanými počty ve skupině pacientů s FA a XP, což svědčí spíše pro nápadnou a charakteristickou symptomatiku těchto afekcí než pro dokonalost podchycení. Výskyt Bloomova syndromu jsme v naší populaci nezaznamenali. Významně nižší, než by odpovídalo zjištěné frekvenci heterozygotů NBS v populaci, jsou zachycené počty pacientů s NBS, ačkoli je nepravděpodobné, že diagnóza NBS by byla stanovena bez genetické součinnosti.
- Průměrný věk při diagnostikování SCI je významně vyšší, než by odpovídalo možnostem detekce za využití „signálních“ příznaků pro včasný záchyt.
- Záchyt dvou pacientů homozygotních pro 657del5 mutaci v NBS1 genu mezi 42 kojenců a batolat s mikrocefalií by

odpovídal asi 4 % NBS pacientů mezi dětmi s mikrocefalií nejasné etiologie.

2. Genealogická analýza

- Prenatální selekce proti homozygotům SCI hodnocená počty spontánních potratů v rodinách pacientů se jeví jako velmi nevýrazná u AT a NBS rodin, neboť výskyt spontánních potratů a mrtvých plodů v těchto rodinách nedosahuje 15% ztrát, udávaných v populaci. V námi sledovaných FA rodinách byl výskyt spontánních potratů dvojnásobný proti populaci (tab. 5). V AT rodinách se narodilo 11 pacientů a 7 zdravých sourozenců. 4 těhotenství skončila interrupcí a byly zaznamenány 2 extrauterinní těhotenství u téže matky, zřejmě z individuálních příčin. Prenatální ztráty činí 8 % z rozpoznávaných těhotenství AT heterozygotů. V námi sledovaných 19 NBS rodinách se narodilo kromě 26 homozygotů 23 zdravých sourozenců (z nichž je 13 heterozygotů), 9 těhotenství bylo přerušeno a jen 2 těhotenství skončila spontánním potratem, tj. 3,3 %.
- Výskyt malignit mezi příbuznými pacientů SCI je uveden v tabulce 6, která udává počty příbuzných 1. a 2. stupně pacientů s AT a u nich udávané malignity. NBS heterozygoti v rodinách pacientů mohli být identifikováni molekulárně genetickým vyšetřením nebo jako obligatorní heterozygoti na podkladě genealogie.

Malignita byla zjištěna u 21 vyšetřovaných příbuzných a z toho u 18 (v 86 %) mohla být ověřena z úmrtních listů či zdravotnické dokumentace. Mezi 264 normálními homozygoty wt/wt byla malignita udána u 5 (1,8 %) a mezi 132 heterozygoty wt/657del5 bylo udáno 16 malignit (12,1 %). Signifi-

Tab. 4. Záchyt a průměrný věk při diagnóze syndromů chromozomální instability v našem souboru

Afekce	incidence	registr. případy	očekávané případy X	průměr. věk (roky)	dg. rozptyl (roky)
AT	1:30 000–100 000	11	20–50	9,5	3–18
NBS	1:70 000–150 000	26	38–75	8	1–23
FA	1:200 000–250 000	15	10–12	5	1–12
XP	1:2 000 000	3	3	4	1–7

X očekávané počty pacientů jsou vztaženy k počtu narozených dětí za kalendářní rok (za období 1970–1992 bylo narozeno v Československu 5,2 milionů dětí) a odhadované průměrné délce života postižených v letech (v průměru u všech SCI 20–25 let).

Tab. 5. Výskyt prenatálních úmrtí v rodinách se SCI

Typ SCI	počet rodin	počet těhotenství	počet prenatálních ztrát	% prenatálních ztrát
AT	9	24	(2GEU)	8
NBS	19	60	2	3,3
FA	14	33	9	27
XP	2	5	0	0

Prenatální ztráty v rodinách FA byly proti populaci (15 %) vyšší, v rodinách AT a NBS nižší.

Tab. 6. Výskyt malignit u příbuzných 1. a 2. stupně v rodinách homozygotů s AT a FA a identifikaci heterozygotů 657del5 a NBS rodinách

Počet rodin	počet a prům. věk heteroz. rodičů	výskyt malignit	počet a prům. věk prarodičů	výskyt malign.
AT	9	18	38 r	1/18
FA	14	28	32 r	0/28
19 NBS rodin	počet vyšetřených	heterozygotů	norm. homozygotů	
DNA analýza	311	113	199	
genealogicky obligatorní	85	20	65	
celkem	396	132	264	

kantní rozdíl ($p=0,005$) mezi oběma skupinami dále vynikne, hodnotíme-li výskyt malignit mezi příbuznými nad 40 let věku, jak uvedeno v tabulce 7. Typy malignit v obou skupinách příbuzných jsou uvedeny v tabulce 8.

3. V tabulce 9 jsou dokumentovány *prvé úspěchy léčby malignit u pacientů s NBS podle Nijmegenského protokolu*. Do zavedení léčby malignit, zohledňující poruchu reparace DNA, zemřely všechny děti s NBS, které onemocněly malignitou. Jejich průměrný věk byl 10,1 let, tedy vyšší než průměrný věk dětí, které zatím neonemocněly malignitou (5,7 let), ale výrazně nižší než 6 NBS pacientů, kteří onemocněli malignitou, ale při adekvátní léčbě přežili (jednou i dvě maligní onemocnění – ALL a Hodgkinův lymfom). V době manifestace malignity byli tito pacienti 14,5letí,

tedy poněkud starší než ve skupině zemřelých pacientů, nicméně průměrná délka přežití je již 4,2 roku. Výsledky jsou povzbudivé a dále zdůrazňují význam včasnosti a správnosti diagnostiky syndromů chromozomální instability pro zlepšení životních vyhlídek pacientů.

DISKUZE

Výsledky studie svědčí pro nedostatečné podchycení pacientů s AT a NBS, a to i ve vyšším věku, než by odpovídalo možnosti včasné diagnostiky SCI při respektování „signálních“ příznaků. A právě u těchto afekcí jsou dostupné účinné preventivní možnosti při respektování poruchy reparace DNA

Tab. 7. Výskyt malignit u příbuzných pacientů s NBS

Věková skupina (let)	populační riziko malignity v %	počet malignit			
		zdr. homozygoti	% malignit	heterozygoti	% malignit
40–44	0,237	1/20	5	2/14	14,3
45–49	0,398	0/8	0	3/8	37,5
50–54	0,611	0/6	0	2/10	20,0
55–59	0,852	1/9	11,1	2/3	66,6
60–64	1,244	1/3	33	1/2	50,0
65–69	1,708	1/5	20	2/9	22,2
70–74	2,230	0/8	0	1/4	25,0
75–79	2,623	0/6	0	0/3	0
80–84	2,943	1/8	12,5	0/1	0
85+	2,907	0/8	0	1/1	100
celkem	15,72	5/81	6,1	14/55	25,45
průměrný věk			61,9 let		58,3 let
průměrný věk při malignitě			66,0 let		54,5 let

Tab. 8. Typy malignit u příbuzných NBS pacientů, starších 40 let (8 mužů a 6 žen heterozygotů průměrného věku 57,7 roku při manifestaci malignity a 3 mužů a 2 žen zdravých homozygotů průměrného věku 60,1 let při manifestaci malignity)

Pohlaví	Heterozygoti (roky) manifestace malignity (roky)	typ malignity	pohlaví	zdraví homozygoti (roky) manifestace malignity (roky)	typ malignity
F	41	gynekol. ca	M	56	leukémie
M	43	colon ca	M	62	? metastázy
F	47	ca prsu	F	66	gynek. ca
F	48	gynekol. ca	F	80	ca žaludku
M	47	lymfosarcoma žalud.	M	44	colon ca
M	52	ca žaludku			
M	53	ca žaludku			
M	58	myeloma mult.			
M	59	tumor mozku			
M	65	ca prostaty			
F	66	gynekol. ca			
M	66	? metastázy do páteře			
F	71	ca žaludku			
F	93	maligní lymfom			

Tab. 9. Mortalita pacientů s NBS před a po zavedení speciálního protokolu z Nijmegenu do léčby malignit

Pacienti bez malignity			pacienti s malignitou					
			léčených standardně			léčených Nijmegen protokol		
počet	prům. věk	rozptyl	počet	prům. věk	rozptyl	počet	prům. věk	rozptyl
7	5,7	0–16 let	14	10,1	1–21 let	6	14,5	8–23 let
žije 4	7	1–16 let	0	10,1	1–21 let	6	18,7	11–25 let

a hyperradiosenzitivity. Tyto výsledky porovnání zjištěného a očekávaného výskytu jsou výzvou ke zvážení cílené diagnostiky NBS, která je umožněna v České republice ihned po porodu přímou detekcí mutace z krevní skvrny na Gutriho papírku u všech novorozenců s mikrocefalií.

Fenotypické projevy ataxie telangiectasie a Nijmegen breakage syndromu jsou velmi odlišné s výjimkou sklonu k bronchiektaziím a imunodeficienci. Na buněčné úrovni byly tyto afekce do roku 1997 nerozpoznatelné (23), takže NBS byl také nazýván AT-V1 a AT-V2 (6). Tato podobnost na celulární úrovni mohla být vysvětlena teprve v minulém roce, kdy Zhao et al. (24) zjistili, že proteinový produkt NBS Nibrin (p95) je fosforilován ATM produktem. Zvýšený výskyt malignit u heterozygotů NBS proto nepřekvapí ani svou četností, neboť představuje u obou afekcí asi 1/3 výskytu malignit u homozygotů (17, 18, 21).

Spolupráce genetiků s dětskými neurology potvrdila oprávněnost doporučeného postupu pro včasnou diagnostiku NBS, aniž by bylo potřeba plošného skríningu u novorozenců. Účinnost tohoto doporučení byla ověřena během projektu podporovaného grantem GA UK, kdy byly mezi 42 dětmi s mikrocefalií zachyceny dvě s homozygotní mutací 657del5 v NBS genu, narozené v roce 1999 a 2000. Soudíme, že při porodnosti pod 100 000 novorozenců ročně byly v posledních dvou letech podchyceny všechny očekávaně narozené děti s NBS, a není nám známa jiná obdobně úspěšná studie. Včasná diagnostika SCI a zařazení homozygotů i heterozygotů do preventivní i léčebné péče jsou základním předpokladem zlepšení jejich klinické prognózy, oddálení manifestace malignit a jejich úspěšné léčby.

Úspěchy léčby malignit u NBS pacientů po zavedení Nijmegenického protokolu (van der Burgt 25) jsou velmi přesvědčivé a zkušenosti nasvědčují, že AT i NBS homozygoti jsou vděčnými pacienty s dobrými výsledky individuální léčby malignit.

ZÁVĚRY

Význam syndromů chromozomální instability vysvítá z vysokého rizika vývoje malignity, opakovaných infekcí, možnosti účinné prevence imunodeficiency i malignity, nezbytnosti specifické léčby a vysokého podílu heterozygotů v populaci s potřebou individuální péče.

Včasná diagnostika SCI je žádoucí pro:

- vysoké **riziko** vzniku **malignit** u homozygotů (přes 90 % u NBS a XP, kolem 50 % u AT, FA a BS) i heterozygotů (pro 2–3 % populace až 25–30% riziko ve středním věku)
- nezbytnost respektovat hypersenzitivitu k mutagenům pro **prevenci** vzniku **malignit** (ochrana před ionizací, UV zářením, alkylačními agens a substituce imunoglobulinů a anti-oxidanty)
- nezbytnost respektovat poruchu buněčného cyklu a poruchu reparace DNA při **léčbě malignity** – eliminace radioterapie, radiomimetických chemoterapeutik, inhibitorů topoizomerázy I a normálních dávek cytostatik – Nijmegenický protokol
- odhalení **lymforetikulární malignity u malých dětí** jako prvního projevu SCI; proto před zahájením léčby by mělo u nich být cíleně provedeno vyšetření na AT, NBS, BS
- pravidelné lékařské kontroly homozygotů a od středního věku i heterozygotů se SCI pro **časný záchyt** příznaků **malignity**
- **individualizační péče** a léčby podle zjištěného typu odpovědné mutace (volba povolání v rizikových provozech, agresivita léčby)

- **zlepšení klinické prognózy homozygotů** (prevence důsledků imunodeficiency a bronchiální dysplazie) i **genetické prognózy** reprodukce heterozygotů
- **1/30 populace** (2–3 % heterozygotů SCI), vyžadující ochranu před mutageny, musí mít podporu ve zdravotním systému a její respektování může významně ovlivnit zdravotní stav populace
- odhalení etiologie některých mikrocefalií, neboť **mikrocefalie** je dostatečným signálním příznakem pro detekci NBS již v kojeneckém věku

Zkratky

AT	– ataxia telangiectasia
BS	– Bloomův syndrom
DNA	– deoxyribonukleová kyselina
FA	– Fanconio anémie
NBS	– Nijmegen breakage syndrom
SCI	– syndrom chromozomální instability
WS	– Wernerův syndrom
XP	– xeroderma pigmentosum

LITERATURA

1. Gatti, R. A., Berkel, I., Boder, E. et al.: Localization of an ataxia-telangiectasia gene to chromosome 11q22-23. *Nature*, 336, 1988, s. 577 až 580.
2. Savitsky, K., Bar-Shira, A., Gilad, S. et al.: A single A-T gene with a product similar to P1-3 kinase. *Science*, 268, 1995, s. 1749-1753.
3. Lavin, M. F., Concannon, P., Gatti, R. A.: Eight International Workshop on Ataxia-Telangiectasia (ATW8). *Cancer Res.*, 59, 1999, s. 3845-3849.
4. Weemaes, C. M., Hustinx, T. W., Scheres, J. M. et al.: A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr.*, 70, 1981, s. 557-564.
5. Seemanová, E., Passarge, E., Benešová, D. et al.: Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency, and risk for lymphoreticular malignancies: A new autosomal recessive disorder. *Amer. J. Med. Genet.*, 20, 1985, s. 639-648.
6. Seemanová, E., Jarolím, P.: Nijmegen breakage syndrom (NBS). *Čes.-slov. Pediatr.*, 54, 1999, s. 97-101.
7. Weemaes, C. M. R. et al.: Nijmegen breakage syndrome: The International Breakage Syndrome Study Group. *Arch. Dis. Child.*, 82, 2000, s. 400-406.
8. Auerbach, A. D., Rogatko, A., Schroeder-Kurth, T. M.: International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxibutane sensitivity. *Blood*, 73, 1989, s. 391-396.
9. Schroeder, T. M., German, J. L.: Bloom's syndrome and Fanconi's anemia: demonstration of two distinctive patterns of chromosomal disruption and rearrangement. *Humangenetik*, 25, 1974, s. 299-306.
10. German, J.: Bloom's syndrome: incidence, age of onset and types of leukemia in the Bloom's Syndrome Registry. In: Bartsocas, C. S., Loukopoulos, D.: *Genetics of hematological Disorders*. Hemisphere Publishers (pub), Washington D. C. 1992, s. 241-258.
11. Martin, G. H.: The Werner mutation: does it lead to a 'public' or 'private' mechanism of aging? *Molec. Med.*, 3, 1997, s. 356-358.
12. Moser, M. J., Bigbee, W. L., Grant, S. G. et al.: Genetic instability and hematologic disease risk in Werner syndrome patients and heterozygotes. *Cancer Res.*, 60, 2000, s. 2492-2496.
13. Wyllie, F. S., Jones, C. J., Skinner, J. W. et al.: Telomerase prevents the accelerated cell ageing of Werner syndrome fibroblasts. *Nature Genet.*, 24, 2000, s. 16-17.
14. Bootsma, D.: Xeroderma pigmentosum. In: *DNA repair mechanism ICN-UCLA Symposium on molecular and cellular biology*. Vol. IX. Academic Press, New York 1978, s. 12-102, 589-601.
15. Chaganti, R. S. K., German, J. L.: *Genetics in Clinical Oncology*. Oxford University Press, New York 1985, s. 211-221.
16. Swift, M., Reitnauer, P. J., Morrel, D., Chase, C.: Malignant neoplasms in the families of patients with ataxia-telangiectasia. *Cancer Research*, 36, 1976, s. 209-215.
17. Swift, M., Morell, D., Massey, R. B., Chase, C. L.: Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *New Engl. J. Med.*, 325, 1991, s. 1831-1836.
18. Gatti, R. A., Tward, A., Concannon, P.: Cancer risk in ATM heterozygotes: A model of phenotypic and mechanistic differences between missense and truncating mutations. *Mol. Genet. Metab.*, 68, 1999, s. 419-423.

19. Janin, N., Andriew, N., Ossian, K. et al.: Brest cancer in ataxia telangiectasia (AT) heterozygotes: haplotype study in French AT families. *Br. J. Cancer*, 80, 1999, s. 1042-1045.
20. Seemanová, E.: An increased risk for malignant neoplasms in heterozygotes for a syndrome of microcephaly, normal intelligence, growth retardation, remarkable facies, immunodeficiency and chromosomal instability. *Mutat. Res.*, 238, 1990, s. 321-324.
21. Seemanová, E., Sperling, K., Varon, R. et al.: High cancer rate in NBS families. In: *International Workshop on Nijmegen Breakage Syndrome*. Czesochowa, Poland 2000, s. 20.
22. Resnick, I. B., Togoev, O., Maschan, A. A. et al.: Frequency of the 657del5 NBS1 mutation in Russian Cohorts of patients with childhood lymphoid tissue malignancies and controls. *Amer. J. Med. Genet.*, 2001 (in press).
23. Saar, K., Chrzanowska, K. H., Stumm, M. et al.: The Gene for the Ataxia-Telangiectasia Variant, Nijmegen Breakage Syndrome, Maps to a 1-cM Interval on Chromosome 8q21. *Am. J. Hum. Genet.*, 60, 1997, s. 605-610.
24. Zhao, S., Weng, Y. C., Yuan, S. S. F. et al.: Functional link between ataxia-telangiectasia and Nijmegen breakage syndrome gene product. *Nature*, 405, 2000, s. 473-477.
25. Van der Burgt, I., Chrzanowska, K. H., Smeets, D., Weemaes, C.: Nijmegen breakage syndrome. *J. Med. Genet.*, 33, 1996, s. 153-156.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR 6439-3 a GA UK 45/2000.

Děkujeme prof. Dr. H. Höhnovi a doc. Dr. D. Schindlerovi z Institut für Humangenetik Universität Würzburg za ověřování chromozomální instability cellkinetickým vyšetřením, zejména v období nemožnosti potvrzení odpovídné mutace u SCI, a cennou diskuzi výsledků a pí. Anně Baumgartnerové z ÚHKT za technickou pomoc a prof. Dr. K. Sperlingovi a Dr. R. Varon za cenné rady při zavedení DNA metodiky a diskuzi projektu.

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.

*Oddělení klinické genetiky Ústavu lékařské biologie a genetiky
2. LF UK*

150 18 Praha 5, V Úvalu 84

fax: 02/24 43 35 20

e-mail: eva.seemanova@lfmotol.cuni.cz

Infekce v chirurgii – miniinvazivní radiodiagnostické a chirurgické trendy a další aktuální pohledy

Karel Novák, Zdeněk Chudáček, Čestmír Neoral a kolektiv

Problematika infekce v chirurgii se neustále dynamicky vyvíjí a zůstává i do budoucna vysoce aktuální. Každá speciální chirurgická disciplína má své specifické problémy na poli chirurgických infekcí, avšak obecné principy jsou pro všechny specializace společné. Přitom s těmito principy musí být obeznámeni i lékaři celé řady jiných disciplín, neboť se podílejí na diagnostice, léčbě i posuzování chirurgických infekcí a jejich důsledků. Autoři si kladou za cíl informovat o současném pohledu na chirurgické infekce nejen chirurgy samotné (rozsah díla by měl postačit jako základ pro studium problematiky k 2. atestaci z chirurgie), nýbrž i radiodiagnostiky, mikrobiologie, imunology, epidemiology i praktické lékaře. Zobrazovací metody ovlivnily v poslední době nejen diagnostiku, ale i léčbu chirurgických infekcí a text zkušeného radiodiagnostika, specializovaného na uvedenou problematiku (který v publikaci nalezneme), je v naší literatuře atraktivním přínosem.

Vydala Grada Publishing. ISBN 80-247-0229-0, B5, V2, 244 stran, cena 280 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,

fax 02-2426 6226, e-mail nts@iol.cz

Nemoci prsu pro gynekology

Pavel Strnad, Jan Daneš

Senologie byla oprávněně zařazena do pregraduální i postgraduální výuky v gynekologii, neboť v současné době dochází k postižení dalších věkových skupin žen chorobami prsu. Rakovinový proces v prsu je stále jedním z nejčastějších maligních onemocnění a jeho frekvence stoupá. Publikace je zaměřena vysloveně pro praxi, ale současně poskytuje důležité informace o prsu a jeho hormonálním řízení. Recenzovala prof. MUDr. J. Kobilková, DrSc.

Vydala Grada Publishing. ISBN 80-7169-714-1, B5, V4, 328 stran, cena 380 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2,

fax 02-2426 6226, e-mail nts@iol.cz