

Syndromologie

Dagmar Procházková

Klinická genetika – cvičení (VLKGC7X1)

Výstupy z učení

- Student se seznámí se základy syndromologické diagnostiky v lékařské genetice

Syndrom

- Kombinace několika anomálií a malformací, které se vyskytují opakovaně společně a vytváří charakteristický klinický obraz – fenotyp
- Žádný příznak není patognomický a žádný není obligatorní pro určitý syndrom (ale některé databáze udávají frekvenci v procentech pro určitý syndrom)
- O jejich výskytu je rozhodnuto v okamžiku početí (u fenokopíí v časném embryonálním vývoji)
- V celém spektru příznaků se nemanifestují již v době porodu či časném kojeneckém věku
- Diagnóza se obvykle nestanoví při 1. genetickém vyšetření, dítě musíme sledovat a spolupracovat s dalšími odbornostmi → multioborový přístup

Syndrom

- Význam rodinné fotografie, příznaky se mohou s věkem zvýrazňovat či naopak zeslabovat
- Syndromologická diagnostika klade vysoké nároky na čas, vlastní a literární zkušenost, afekcí je velký počet, jejich populační incidence je nízká, nemusíme je vidět ani za celý profesionální život
- Význam mezinárodní spolupráce u probandů s blíže neobjasněnou diagnózou (vzácným onemocněním)
- Význam praktického lékaře pro děti a dorost a pediatra v nemocnici či ambulantního specialisty - mají data od narození dítěte, znají rodinu a mohou urychlit diagnózu
- Klinický genetik - zhodnotí prognózu, může navrhnout léčebná a **preventivní opatření**, objasňuje genetické příčiny postižení dítěte, usnadní rodičům přijmout diagnózu

- **reverse phenotyping**,, („phenotype as a second step“)
- nová situace, která vznikla v lékařské genetice na základě nových vyšetřovacích laboratorních metod v molekulární genetice, především „massive parallel sequencing“, tj. NGS a později WES
- Fenotyp probanda je detailně popsán až po určení genotypu probanda

Syndrom

- Různá populační frekvence:
- Klinefelterův syndrom 1:500
- Turnerův syndrom 1:2 500
- Marfanův syndrom 1:10 000
- Alagillův syndrom 1:30 000
- Xeroderma pigmentosum 1:2 mil.

Pojmy

- Malé dysmorfické anomálie
- Signální příznaky
- Genetická heterogenita
- Fenokopie
- Molekulární heterogenita

Malé dysmorfické anomálie

- Nejsou vzácné, vyskytují se u 10 -15% zdravé populace
- Vyskytují se izolovaně
- Jsou klinicky nevýznamné
- Jedná se o zevní příznaky – význam aspekce

- Např. odstáté uši, disproporce délky prstů, prstců, aberantní vzory flekčních dlaňových a prstových rýh, méně obvyklý sklon očních štěrbin, atd.

Malé dysmorfické anomálie

- Pokud má dítě **2-3 takové příznaky**, mohou být signálem přítomnosti jedné či více malformací různých orgánových systémů jako projev závažné poruchy morfogeneze v ontogenezi
- I normálně se vyskytující znaky se mohou stát anomáliemi, pokud perzistují a nebo se manifestují v neobvyklém vývojovém stádiu, např. otevřená velká fontanela u dítěte nad 18 měsíců věku, malý vzrůst, disproporčně velká hlava, atd.
- Malé anomálie jsou cenným diferenciálně diagnostickým vodítkem a označují se jako signální příznaky

Genetická heterogenie

- Stejný syndrom (klinicko-genetická jednotka) může být dědičný např. AD či AR
- Různé geny ovlivňují stejnou patogenetickou cestu

Fenokopie

- Teratogenní embryopatie může napodobit genetický syndrom
- Příklad: syndrom maternální fenylketonurie (PKU)
- Vysoká koncentrace fenylalaninu v krvi matky s PKU, která nedodrží nízkobílkovinnou dietu, může vést k typickému postižení potomka: mikrocefálie, vrozená srdeční vada, mentální postižení a další

Molekulární heterogenita

- Různé bodové mutace v jednom genu, mikródelece genu, uniparentální disomie, mozaika - jejich důsledky mohou být pro genetickou prognózu reprodukce v rodině významně odlišné

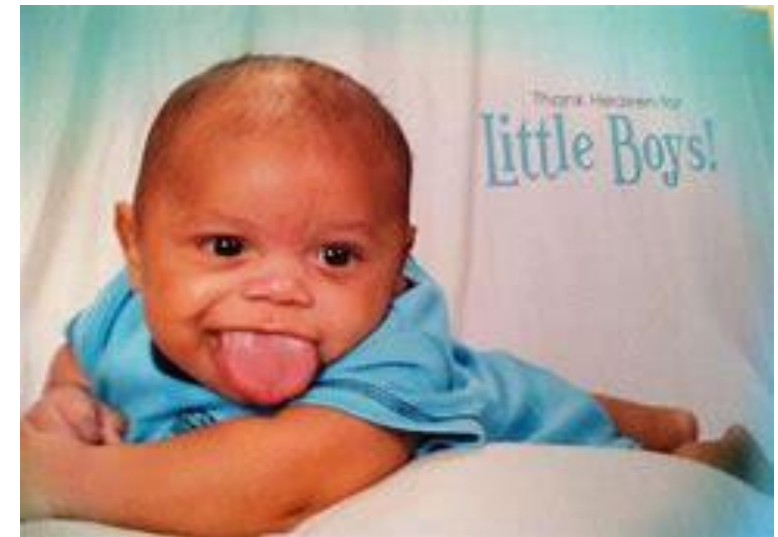
Přehled příkladů somatoskopicky detekovatelných malých anomálií a příznaků

- Nejčastěji se soustřeďují na obličej, boltce, ruce, nohy a genitál (chlapci)
- Často se vyskytují v kombinaci s opožděním růstu a psychomotorického vývoje

- Nižší porodní hmotnost k délce těhotenství, small for gestational age, intrauterinní růstová retardace



- Vyšší porodní hmotnost k délce těhotenství, obrovští novorozenci



- Velká fontanela-pozdní uzávěr po 18.měsíci věku, nepravidelná velká fontanela, široce otevřená velká fontanela



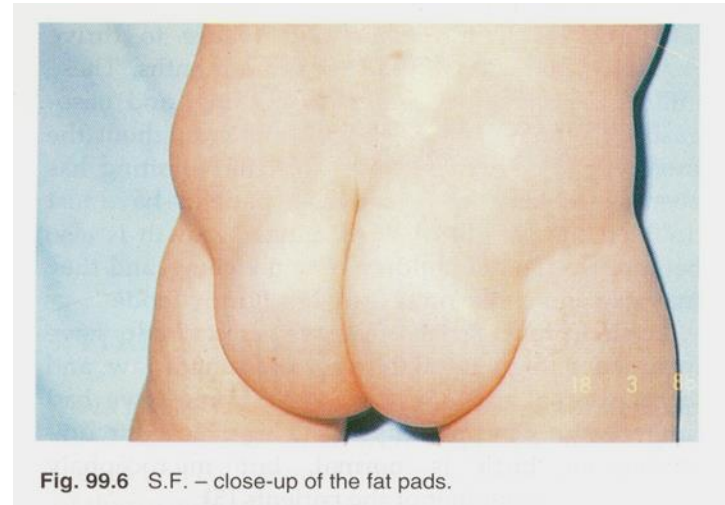
- Velká fontanela - předčasný uzávěr, předčasný srůst např. sagitálního švu, důležitost měření obvodu hlavy



– Těžká svalová hypotonie,
floppy baby



– Atypická distribuce tuku na těle



– Opožděný růst, malý vzrůst < 3.percentil pro daný věk



– Urychlený růst, vysoký vzrůst >97.percentil pro daný věk



– Nadváha (BMI 90.-97.percentil) a obezita (BMI>97.percentil)



– Faciální dysmorfie



Fig. 74.3 A.D.F.S., an 8-year-old boy with Hunter disease. The facial features were quite coarse, the hairline low and the eyebrows abundant, and the lips were very full. Iduronate sulfatase activity was absent.

– Heterochromie duhovek



– Bulbozní špička nosu



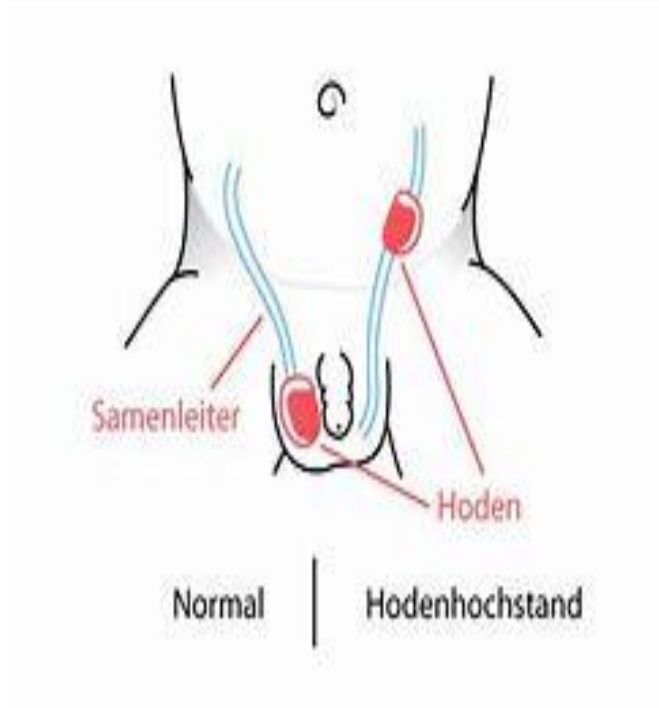
- Atypické bradavky – např. vpáčené



- Dysplastické boltce, níže nasedající, rotované a malé či velké, malá brada



- Hypogonadismus,
hypogonadismus,
kryptorchismus, obojetný
genitál



– Cutis laxa, volná kůže



– Arachnodaktylie,
brachydaktylie, syndaktylie,
polydaktylie, široké palce



Mikrodeleční syndrom

- Např. Alagillův syndrom (ALGS), Prader Willi syndrom (PWS), Williams-Beuren syndrom
- Typická facies
- Typický výskyt vrozené srdeční vady
- Může být mentální postižení různého stupně
- Většinou vznikají jako mutace „de novo“, ale i jako zděděné mutace

Subtelomerické přestavby

- Příčinou asi 7% mentálních retardací
- Společný fenotyp: faciální dysmorfie, dysplastické boltce, anomálie dermatoglyfů, mikrocefálie, retardace růstu a vývoje
- Vyšetření indikujeme u dysmorfních rysů a neobjasněné vývojové poruchy

Mozaikové afekce (cca 1% populace)

- např. syndrom Sturge-Weber
- Časně postzygoticky vzniklé mutace chromozomální či genové vedou k vývoji dvou a více buněčných linií s různou genetickou výbavou
- Dochází k vývoji špatné funkce placenty či k vývoji malformací a anomálií
- Přítomnost afekce jen v části buněk - afekce má klinicky méně závažný průběh oproti plné formě, kdy může být až letální

Syndrom Sturge-Weber, *GNAQ* gen, 9q21.2

- Makrocefálie
- Hemangiomy
- Mentální retardace
- Křeče
- Atrofie mozku
- Glaukom



Syndromy chromozomální instability, imunodeficience a hypersenzitivity k mutagenům

- Např. NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME; NBS, ataxia telangiectasia varianta V1
- Enzymatická porucha na úrovni DNA vedoucí k poruše oprav DNA
- Postihuje nejčastěji rychle se dělicí buňky
- Probandi mají vysoké riziko malignit

NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME; NBS, ataxia telangiectasia varianta V1, *NBS1* gen, 602667.0001, 8q21.3

- AR
- Růstová retardace
- Mikrocefálie, ustupující čelo
- Odstáté boltce
- Rozštěpové VVV
- Atresie choan, konečníku
- Porucha imunity, opakované infekce
- Zvýšené riziko pro malignity
- Pokles IQ s věkem, neurodegenerativní onemocnění



Syndromy z amplifikace trinukleotidů

- Např. syndrom fragilního X chromozomu, FXS
- Mají závislost na pohlaví rodiče, od kterého dítě mutaci zdědí
- Přítomnost premutace u rodiče – přítomnost zmnožení počtu trinukleotidových opakování od normálního k abnormálnímu počtu (např. 50-200)

Syndrom fragilního X chromozomu, FXS

- Různě těžce vyjádřená mentální retardace, závisí na počtu repetit na chromozomu. IQ se nejčastěji pohybuje mezi 20-70.
- Zvětšená varlata u chlapců (makroorchidismus)
- Předčasné selhání funkce vaječníků, neplodnost
- Dysmorfie obličeje, tj. protáhlý obličej, prominující brada a čelo, velké uši, které odstávají
- Vpadlá hrudní kost
- Poruchy chování



Take home message

- Syndromologická diagnostika je složitý proces. Počet syndromů je vysoký a většinou mají nízkou incidenci v populaci.
- Z toho důvodu syndromologická analýza a diagnostika profitují z multioborové spolupráce, ze sdílení klinických a laboratorních výsledků.

