

GENETICKÁ DYSMORFOLOGIE

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.

Oddělení klinické genetiky ústavu biologie a lékařské genetiky 2. LF UK Praha

Automatizace a robotizace i v medicíně je vítaným pokrokem pro diagnostiku a léčbu. Aby však tyto metody byly opravdu účinné, nesmí zakrývat diagnostické tápání, alibistickou výkonnost a bezcílné hledání, musí být efektivně indikované. Paradoxně se zaváděním těchto metod např. v molekulární genetice došlo k ocenění významu „ruční a mentální“ práce lékaře, který může zajistit, aby indikace těchto moderních metod byly cílené a tedy rychlé a nenákladné. Docenění tak dosáhla spolu s genealogií i genetická *dysmorfologie*, jako účinná *diagnostická metoda genetických syndromů*.

Klíčová slova: genetické syndromy, dysmorfologické znaky, signální příznaky, frekvence afekcí, klinická a genetická prognóza.

GENETIC DYSMORPHOLOGY

Automation and robotics are welcomed progress also in the medicine for the diagnostics and treatment. But, with a view to make these methods really effective, they should not mask a diagnostic fumble, alibistic productivity and aimless searching, they should be effectively indicated. Paradox is, that with an implementation of such methods, e.g. in molecular genetics, an importance of “manual and mental” work of doctor, who can provide aimed, that is fast and inexpensive indications of these modern methods, has been valued. Together with genealogy a genetic dysmorphology has been valued, as an efficient diagnostic method of genetic syndromes.

Key words: genetic syndromes, dysmorphic signs, signal signs, frequency of affection, clinical and genetic prognosis.

Dysmorfickým rysem je označován příznak, který nelze zařadit pod kongenitální abnormity natož malformace, nicméně je *odchytkou* od normálního rozmezí svým *rozměrem, polohou, uložením nebo místem výskytu* (např. hypertelorizmus, antevertované nostrily, rotované boltce, řídké zuby, frenula, dolů obrácené koutky, krátký krk, kožní vkleslinky či výrůstky, rohličkovitý malík, ploché nohy aj.). Vždy je pak třeba zvážit, zda se jedná o familiární zvláštnost či znak a posoudit jeho vývoj v rodině podle věku nositele. Bohužel běžně uváděné dysmorfické znaky jako hypertelorizmus, široký kořen nosu, epikantus, nízko posazené boltce se vyskytují u bezpočtu genetických syndromů, a proto jejich diagnostická významnost je mizivá. Naopak příznaky málo nápadné, ale vyskytující se jen u několika afekcí (i když nejsou obligatorní) mají vysokou diagnostickou váhu a jejich rozpoznání by mělo být signálem k co nejkratšímu diagnostickému procesu, s diferenciací právě jen mezi několika afekcemi, u nichž se daný „signální“ příznak vyskytuje. Nespornou výhodou „signálních“ příznaků kromě jejich diagnostické váhy je i snadná získatelnost, obvykle somatoskopicky, somatometricky či cíleným dotazem. Jejich vyhledání je tedy velmi levné a pacienta minimálně obtěžuje. Uvádíme některé jejich příklady pro osvěžení zájemců v tabulce 1.

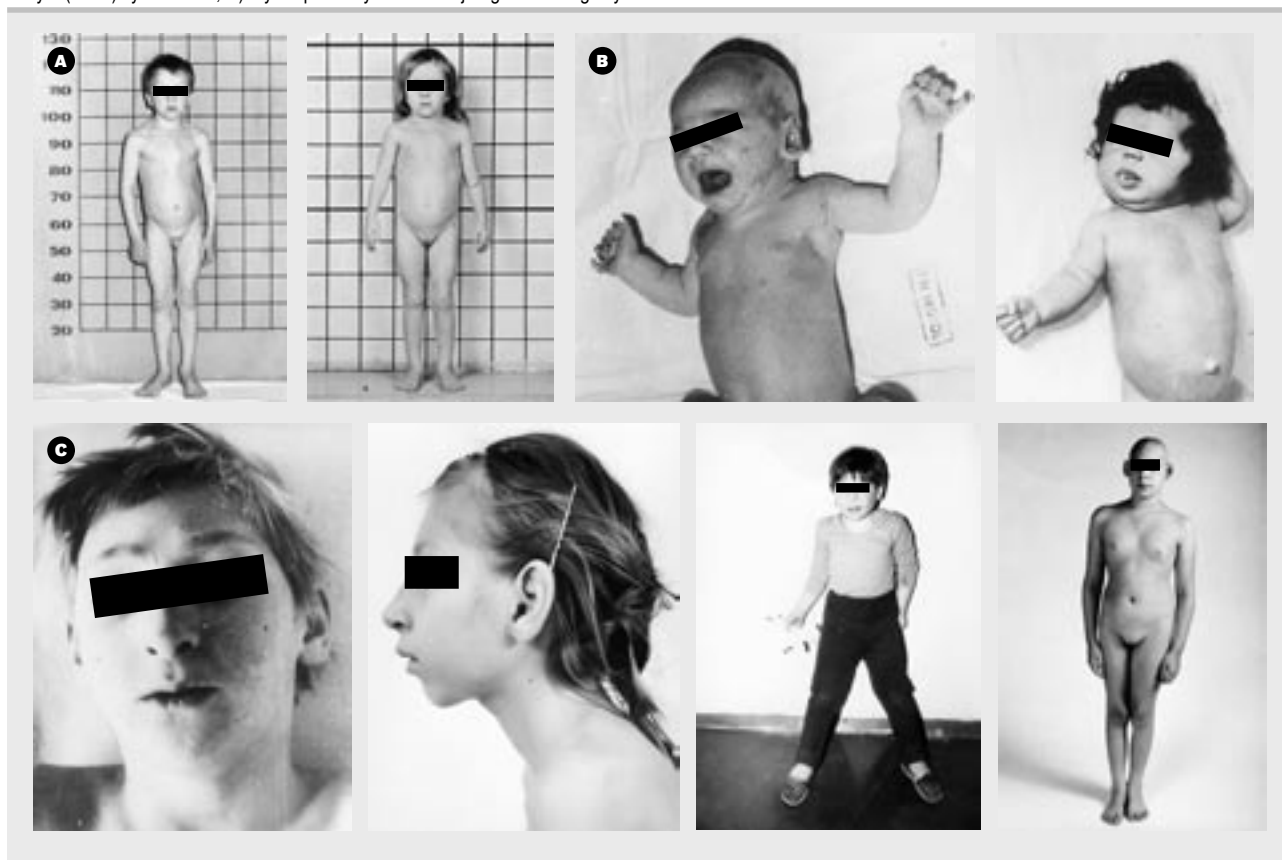
Dysmorfologie je tedy metoda nenáročná na *vybavení*, neboť vystačí s osobní váhou, délkovou a *páskovou mírou, orchidometrem*, nákresem, *fotoaparátem* a *percentilovými* grafy (avšak i pro délku nosu, boltců, prstů, genitálu apod.) k ověření a dokumentaci somatoskopických a somatometrických nálezů. Náročná je však na *čas*, znalost *literárních* údajů a *vlastní zkušenosti* při hodnocení významu kombinací těchto dysmorfických znaků a jejich souvislosti např. s vrozenou vadou nebo vývojovou poruchou. Pediatr bývá prvním, kdo dysmorfické známky u dítěte zaznamená, neboť rodičům se pochopitelně líbí jejich děti i s výraznými dysplaziemi. Navíc obvodní pediatr má výhodu opakovaného pozorování dítěte a porovnání podobnosti s rodiči, znalost těhotenské i porodnické anamnézy a sledování reakcí a vývoje dítěte.

Sledování těchto diskretních příznaků není projevem pedantismu, nýbrž velmi důležitým vyhledáváním „signálních příznaků“, které výrazně zúží okruh afekcí v diferenciálně diagnostickém procesu uvažovaných. Včasné a správné odhalení *etiologie genetické afekce* dovolí ovlivnit *klinickou prognózu dítěte* i *genetickou prognózu reprodukce* jeho rodiny. V současnosti je vysoce efektivní intenzivní novorozenecká péče i chirurgické zákroky, k je-

Tabulka 1. Některé příklady „signálních“ příznaků u kojenců v syndromologické diagnostice

Příznak	dif. dg. zúžení dalšími příznaky	syndrom
nystagmus	aniridie, renální anomálie, později Wilmsův tumor	WAGR
	hyperreflexie, centrální hypotonie	Pelizaeus-Merzbacher. ch.
	ježaté vlasy, vysoký kořen nosu, hypertonie	COFS
	hypotonie, ataxie, katarakta, vývojové opoždění	Marinesco-Sjörgenův
	těžká hypotonie, vyhlazené nadočnicové oblouky, kamptodaktylie, plochá tvář, hepatomegalie	Zellwegerův
hyperpigmentace kůže	hirsutizmus, silné rty, široký nos	Donohue-Leprechaunismus
	pv. do 3 000 g, radiální hypoplazie, méně trombocytů	Fanconiho anémie
	hirsutizmus, silné rty, arytmie, cutis laxa, hluboké rýhy	Costelloův
	lipodystrofie generalizovaná, kudrnaté vlásy	Berardinelli-Seipův
	četné névy, lineární nevus sebaceus, vývoj. opoždění	Jadassohnův

Obrázek 1. Srovnání podobnosti dysmorfického fenotypu A) dvou nepříbuzných dětí s Noonanovým syndromem, B) dvou nepříbuzných dětí s Beckwith-Wiedemannovým (EMG) syndromem, C) čtyř nepříbuzných dětí s Nijmegen breakage syndromem



jich využití však lze nepochybně přistupovat odlišně u dítěte s krátkodobou či jinak nepříznivou životní prognózou na podkladě závažné genové a chromozomální mutace. Navíc, ultrasonografické vyšetření odhalí některé příznaky již prenatálně a možnost u plodu potvrdit či vyloučit chromozomální aberaci významně ovlivní vedení porodu. I postnatální nesprávný odhad klinické prognózy nedoceněním diskretních příznaků pak nevzbuzuje důvěru rodin ve zdravotní péči. Jako příklad uveďme např. přehlédnutí síňového defektu u dítěte s Holt-Oramovým syndromem, u kterého byly patrné hypoplazie prstů ulnárního paprsku, nebo cytostatická léčba a informování rodičů o domnělé nepříznivé prognóze při Fanconiho anémii u dítěte s bilaterální manus vara, ale přitom pětiprstou rukou a porodní hmotností 3600g, které mělo přechodnou leukemoidní reakci jako běžný příznak TAR syndromu. Naopak nedoceněním lehké mikrocefalie u kojence s vratkým sedem a opakovanými infekty může dojít k iatrogennímu poškození dítěte s ataxia telangiectasia opakovanými rentgenovými vyšetřeními mozku, plic, skalních kostí. Vysoká hyperradiosenzitivita a citlivost i na běžné mutageny (např. výpary u benzinové pumpy) vede k časnému nástupu lymforetikulární malignity, mnohdy dříve, než se po 3. roce věku manifestují telangiektázie na boltcích, víčkách, sklerách a výraznější projevy ataxie. Genetická prognóza reprodukce v rodině kojence s ložiskovou alopecií na podkladě Kilian-Pallisterova syndromu v důsledku až postzygotické

mutace jen v části chromozomální výbavy se významně liší od prognózy reprodukce rodiny jiného dítěte s ložiskovou alopecií na podkladě gonozomálně dominantní mutace odpovědné za fokální dermální hypoplazii.

Čerstvě identifikované syndromy ze subtelomerických mikroleceí významně přispěly k objasnění etiologie syndromů mentální retardace a nespecifické dysmorfie, které předtím byly pravidelně diagnostickou záhadou s nejasnou genetickou prognózou. Ale i tyto afekce na sebe upozorní tzv. „chromozomálním fenotypem“ představujícím *faciální dysmorfii*, *růstové anomálie* ve smyslu minus i plus, *mentální retardaci* a *poruchy chování*. Genové mutace vedou k charakteristickému dysmorfickému fenotypu méně často, nejspíše v případech, které tvoří plynulý přechod mikroleceí k bodovým mutacím, jako jsou např. vzájemná podobnost nepříbuzných pacientů s Noonanovým syndromem (mikrolece na 12q24.1 zahrnující PTPN11 gen), nebo u ataxia telangiectasia (mikrolece genu ATM na 11q22.3), či s Beckwith-Wiedemannovým syndromem (s mikroleceí zahrnující CDKN1C gen na 11p15.5), nebo s Nijmegen breakage syndromem (mikrolece v genu NBS1 na 8q21) je velmi charakteristická (obrázek 1).

Genetické afekce postihují mnoho systémů, neboť mutace chromozomální se týkají celých úseků mnoha genů a i genové mutace obvykle mají pleiotropický efekt na různých orgánových systémech. Péče o pacienty s genetickými syndromy proto vyžaduje multidisciplinární spoluprá-

ci, která musí být účinně koordinována, nejlépe ošetřujícím pediatrem.

Pro diferenciální diagnostiku genetických syndromů je významným kritériem také znalost populační incidence jednotlivých klinických jednotek. Logicky jsou nejprve ověřovány jednotky s častým výskytem a teprve po jejich vyloučení jednotky vzácně se vyskytující. Bylo již zmíněno, že syndromologická diagnostika je obtížná, protože nízká incidence genetických syndromů nedovolí pediatrovi pečujícímu o zdraví 2 000 dětí z populace získat dostatek zkušeností s diagnostikou afekcí, jejichž nejčastější incidence je 1 : 10 000. I když pediatr má možnost diagnostické pomoci od klinického genetika, koordinace každodenní péče o dítě s genetickým syndromem zůstane vždy v jeho rukách a přiměje ho se s těmito klinickými jednotkami seznámit, aby cíleně mohl s ostatními specialisty kontrolovat příznaky manifestující se v určitém vývojovém stadiu a předcházet jim, či včas je léčit.

Genetická dysmorfologie zůstane doménou klinických genetiků, kteří se problematikou vzácně se vyskytujících afekcí každodenně zabývají a mají tedy s jejich diagnostikou potřebné zkušenosti i specifické literární zájmy. Spolupráce zainteresovaného pediatra s klinickým genetikem je však základním předpokladem včasné, úspěšné a etiologické diagnostiky genetických syndromů, od které se odvíjí správné zhodnocení klinické prognózy dítěte, cílené vyhledávání příznaků skrytých (morfologie a funkce vnitřních orgánů, metabolické a hormonální poruchy nebo riziko maligního zvratu) a jejich léčba či prevence.

Význam diagnostiky vzácně se vyskytujících afekcí zdůraznila WHO vyhlášením roku 2003 rokem péče o pacienty s afekcemi s nízkou populační incidencí.

Pediatr může diagnostický proces významně urychlit a usnadnit, využije-li údajů, které během dlouhodobé péče o rodinu nashromáždil ve zdravotnické dokumentaci a

- a) vysvětlí-li rodině proč klinicko-genetické vyšetření doporučuje a co má rodina k vyšetření připravit (genealogická data, rodinné fotografie)
- b) poskytne-li k vyšetření podrobné údaje o sociálním zázemí rodiny (absolventi zvláštních škol, zvláštnosti chování, různé závislosti), o pracovní anamnéze rodičů příp. prarodičů, o těhotenské anamnéze dítěte i jeho případných sourozenců, porodní anamnéze
- c) zdůrazní nástup a vývoj příznaků, které ho vedly k indikaci klinicko-genetického vyšetření
- d) dokumentaci doprovodí percentilovými grafy, údaji o vývojových milnících, fotografiemi z mladšího věku dítěte
- e) rentgenové nálezy jsou-li přítomny zejména kostní abnormity nebo jejich ekvilyenty např. u rodičů či sourozenců
- f) má-li k dispozici sekční nálezy např. sourozenců, bratranců a jiných příbuzných.

Klinický genetik pak pokračuje upřesněním údajů pro nejméně třígenerační **rodokmen** a objektivním ověřením získaných dat, např. z matričních a zdravotních ná-

lezů, sekčních zpráv a histologických nálezů např. potracených plodů apod. Zhodnocení současného **fenotypu** dítěte a jeho změny během vývoje a porovnání se sourozenci a rodiči příp. prarodiči spolu s posouzením genealogických dat se stává východím pro indikaci specializovaných vyšetření např. **molekulárně cytogenetických** či **molekulárně genetických**. **Dermatoglyfické** vyšetření slouží k orientaci, zda etiologie afekce je spíše genetická nebo negenetická, zda teratogenní embryopatie je důsledkem noxy působící v časných stádiích gravidity, nebo až po ukončení vývoje dermatoglyfů. Standardní **karyotyp**, s nímž v současné době již obvykle dítě ke klinicko-genetickému syndromologickému zhodnocení přichází, dovoli jen vyloučit numerickou a hrubou strukturální aberaci. Speciální metody např. k detekci syndromu fragilního X chromozomu, syndromů chromozomální instability s hyperradiosenzitivitou, syndromů mozaikových, mikrolečných syndromů intersticiálních či subtelomerických terminálních vyžadují vlastní indikaci a laboratoř se zavedenou metodikou. Přímá a nepřímá molekulárně genetická diagnostika je indikovaná u monogenně determinovaných poruch se známou lokalizací genu, uniparentální disomie u mikrolečných syndromů, contiguous gene syndromů (tzv. „sousedních genů“). Vyšetření přítomnosti a funkce enzymů, počtu, vazebné schopnosti a přenosu biosignálu receptorů, elektronmikroskopické a histochemické je postupně nahrazováno vyšetřením kauzální mutace na DNA úrovni. Není-li odpovědná mutace v rodině dosud identifikována, může její odhalení trvat léta a vyžaduje založení tkáňové kultury fibroblastů či lymfoblastů pro opakovanou potřebu DNA vzorků. Teprve poté můžeme rodině nabídnout genetickou prevenci např. prenatalní diagnostikou. Není-li **etiologie** afekce a identifikace odpovědné mutace v dané rodině objasněna **prekoncepčně**, nelze rodině prevenci jinak již dostupnou slíbit. Diagnostický proces rozpoznáním klinické jednotky (např. Prader-Williho syndromu) zdaleka nekončí, neboť většina genetických afekcí vykazuje genetickou heterogenii. Stejný klinický obraz zjišťujeme u mutací ve dvou různých genech, na 22q a 10p u Di George syndromu, nebo haploinsuficience může mít různé mechanismy – mikrolece, uniparentální disomie, bodová mutace v elementu kontroly imprintingu, či nebalancovaná chromozomální aberace u Prader-Willi a Angelmannova syndromu, které mají i různá rizika opakování (mikrolece de novo a uniparentální disomie minimální, chromozomální aberace nebalancovaná zděděná od rodiče přenašeče 25% a mutace v oblasti imprintingové kontroly 50%).

Pediatr by si měl být vědom, že odhalení genetické etiologie může být **dlouhodobý** proces. Teprve objasnění etiologie umožní zhodnotit genetické riziko (odliší děděné a čerstvé mutace – tabulka 2) a u rizikových rodin dovoli cílenou a účinnou prevenci genetického rizika. Pediatr by proto měl ke genetickému vyšetření odeslat dítě hned po vzniku podezření na geneticky determinovanou poruchu, a to i tehdy, neplánují-li rodiče další reprodukci. O genetickou prognózu vlastní reprodukce mohou mít zájem ostatní příbuzní (tety, synovci, sourozenci apod.). Význam objasnění

Tabulka 2.

Klinická jednotka	genetická determinace	mutace	genetické riziko
Downův syndrom	trisomie 21	čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky
	mozaika 47,+21/46	postzygotická	prakticky 0 % pro souroz., až 50 % pro děti
	translokace 14/21	děděná od otce	5–8 %
		děděná od matky	15–20 %
		čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky
	translokace 21/21	děděná	100 %
		čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky
	translokace 21/22	děděná od otce	5–8 %
		děděná od matky	15–20 %
		čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky
Klinefelterův syndrom	trizomie XXY	čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky
		děděná od matky (XXX)	až 50 %
Turnerův syndrom	monozomie X	čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky
		děděná od matky (X/XX)	až 50 %
		mozaika X/XX, X/XY postzygotická	prakticky 0 % pro souroz., až 50 % pro děti
	izo Xp či Xq	čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky
		děděná	až 50 %
Schinzelův syndrom	parciální trizomie 8	postzygotická	prakticky 0 % pro souroz.
Lejeuneův cat cry syndrom	5p-	čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky až 50 % pro děti
		děděná translokace	až 50 % včetně spont. ab
Di George	mikrodelece 22q	čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky
		děděná ident. mikrodelece	50 %
		děděná translokace	až 50 % včetně spont. ab
	mikrodelece 10p	čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky
		děděná identická mikrodelece	50 %
		děděná translokace	až 50 % včetně spont. ab
Prader-Willi	mikrodelece 15qpat	čerstvá	1–2 % z gonad. mozaiky
		z UPD postzygotická	prakticky 0 %
		děděná translokace	až 50 % včetně spont. ab
		děděná mutace imprintem	50 %
subtelomerické rearrangement mikrodelece či mikroduplikace		čerstvá	jen 1–2 % gonad. mozaiky
		děděná translokace	až 50 %
neurofibromatosis von Recklinghausen mutace NF1		čerstvá	nezvýšeno
		děděná i při nízké expresivitě u rodiče	50 %

etiologie pro klinickou prognosu již byl zmíněn, ale uvěďme opět příklad Angelmannova syndromu s lepší prognózou mentálního vývoje u UPD při defektu imprintingu (i mluví) než u typických delecí.

Pediatr také musí přijmout fakt, že přes současný pokrok v diagnostice genetických afekcí i špičkovým pracovištím se podaří dobrat se etiologické diagnózy asi v polovině případů. Zbýlých 50 % problematiky představuje nejen naši nedokonalost, ale i biologické příčiny, které již zpětně nelze podchytit a ověřit, jako jsou např. mozaiky v dávno nedostupné placentě, časně odumřelý plod z vícečetných těhotenství, nízké postzygotické mozaiky později překryté normální linií, ale uplatňující se v kritických fázích vývoje, uniparentální iso- a heterodisomie apod. Paradoxně platí, že ve většině případů s neodhalitelnou etiologií je klinická prognóza pacienta i genetická prognóza reprodukce rodiny příznivá jak vyplývá z postzygotických

mozaiek či teratogenních vlivů odumřelého dvojčete. I takový závěr je pro péči klinika a plány rodiny významný.

Klinická diagnóza je prvním krokem k etiologické genetické diagnóze. Kromě genetické heterogenie je pro zhodnocení genetické prognózy reprodukce nezbytné rozhodnout, zda se u pacienta jedná o mutaci vzniklou čerstvě, či děděnou. Některé *geny* jsou *stabilní* a jiné *nestabilní* a mutují často v závislosti na síle selekce. Podle zákona o *rovnováze* mezi *selekcí* a *mutacemi* jsou selekci nejméně ovlivněny afekce, které dovolu nositelům normálně se reprodukovat nebo dokonce přinášejí nositelům určitou selekční výhodu, projevující se větším počtem vitálních potomků (např. přenašečky syndromu fragilního X chromozomu, či v malarických oblastech přenašečům hemoglobinopatií aj.).

Minimální mutační intenzitu sledujeme u chorob neovlivňujících reprodukci (nejen dobrou funkcí pohlav-

ních orgánů, ale i společenským uplatněním, charakterovými zvláštnostmi apod.), jejichž geny jsou stabilní (např. gen odpovědný za Huntigtonovu choreu, v USA byla většina případů zjištěna u pacientů, kteří jsou potomky dvou námořníků, doprovázejících Kryštofa Kolumba). Vysokou mutační intenzitu a tedy nestabilní geny nacházíme u chorob, které nedovolují postiženým zanechat normální počty potomstva. Většina pacientů je pak důsledkem čerstvě vzniklé mutace, jako např. 95 % u Rettova syndromu, 90 % u achondroplazie, 70 % u tuberózní sklerózy i Beckwith-Wiedemannova syndromu, 50 % u neurofibromatosis von Recklinghausen a Marfanova syndromu a 30 % u Duchennovy muskulární dystrofie, 27 % u syndromu fragilního X chromozomu a 20 % u hemofilie A aj. Na příkladech v tabulce 2 z jednotlivých skupin lze ukázat rozdílnost genetické prognózy u stejných klinických jednotek geneticky však heterogenních.

Na závěr algoritmus dysmorfologické diagnostiky syndromů u dětí, které upoutají nezvyklým vzhledem, hypotrofií, růstovou poruchou, anomáliemi genitálu, opožděním mentálního vývoje:

Literatura

1. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. W.B. Saunders, Philadelphia 1988: 1-9, 662-759.
2. Wiedemann HR, Kunze J. Das charakteristische Syndrom- Blickdiagnose von Syndromen. Schattauer Verlag 4. vydání, Berlin 1996 (český překlad 2000 Medicina Martin).
3. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the Head and Neck. Oxford University Press New York, Oxford 1990.
4. BBA de Vries, Winter R, Schinzel A, von Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: a diagnosis at the end of the chromosomes.
5. Bartsch O, Kress W, Wagner A, Seemanová E. The novel contiguous gene syndrome of myotubular myopathy (MTM1), male hypogenitalism and deletion in Xq28: report of the first familial case. Cytogenet. Cell enet. 1999; 85: 310-314.
6. Winter RM, Baraitser M. Multiple congenital anomalies - A diagnostic compendium. Chapman and Hall Medical London, New York, Tokyo, Melbourne, Madras, 1991.
7. Žižka J. Diagnostika syndromů a malformací, Galén, Praha 1994.
8. Buyse ML, (eds.). Birth defects. Encyclopedia. Center for birth defects information services. Inc., Dover Medical Building, Dover 1990.
9. Temtamy S, McKusick V. The genetics of hand malformation. The National Foundation-March of Dimes, Alan R. Liss, Inc., New York 1978.
10. Taybi H. Radiology of syndromes. Ear Book Medical Publishers, Inc., Chicago 1975.
1. pozorné proměření obličejových charakteristik, boltců, rukou a nohou – porovnání s percentilovými tabulkami
2. vyhodnocení charakteristik a příznaků s nízkou incidencí v populaci
3. rozvaha, která z charakteristik může mít signální charakter pro diferenciální diagnostiku
4. vyhledání okruhu syndromů, u kterých se daný signální příznak vyskytuje (např. London dysmorfology, POSSUM systémy, nebo literatura či dotaz u genetika)
5. diferenciální diagnostika mezi těmito syndromy – výskyt dalších příznaků, které podporují či naopak vylučují uvažovanou afekci
6. vyšetřením standardního karyotypu vyloučit příp. chromozomální aberaci numerickou či hrubou strukturální a dále již
7. odeslat na specializované pracoviště, kde syndromologická analýza je zajištěna, nebo přímo již doporučit vyšetření subtelomerických rearrangement, intersticiálních mikrolecí, detekci genové mutace apod.

*Práce byla podpořena grantem
IGA MZČR NE6912-4.*