

# DYSMORFICKÉ PŘÍZNAKY – KLÍČ K DIAGNOSTICE GENETICKÝCH PORUCH

prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.

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

Analýza fenotypu genetických poruch oceňuje dysmorfické příznaky, které dovolují zúžit okruh v diferenciálně diagnostickém procesu uvažovaných afekcí. Vesměs se jedná o atypie, které neobtěžují klinickými problémy, ale pro diagnostiku genetických syndromů jsou velmi cenné. Izolovaně je v populaci nalézáme často (u 10–15 % dětí), mohou být rodovým znakem. Výskyt 2 a více malých anomálií nalézáme už jen u 1 % dětí a v 90 % je pak provázen 1 a více malformacemi, což svědčí o závažné poruše morfogeneze. Dysmorfické příznaky jsou snadno zjistitelné somatoskopicky, nejčastěji se manifestují na obličeji, boltcích, rukách, nohách a zevním genitálu. Pediatry mohou včas upozornit na závažnou chorobu geneticky determinovanou, doporučit ověření její etiologie indikováním genetických metod a prevencí zamezit komplikacím, případně narození dalšího nemocného v rodině.

**Klíčová slova:** genetické nemoci, dysmorfologie, syndromologie, signální příznaky.

## MINOR ANOMALIES ARE CLUES TOWARD THE RECOGNITION OF GENETIC SYNDROMES

Minor anomalies of phenotype are clue to more serious problems and toward the recognition of genetic syndromes. These unusual morphologic features represent no serious medical consequence, they are detectable by somatoscopic examination and are indicators of altered morphogenesis and valuable features in diagnosis of specific pattern of disorders. Occurrence of single minor anomalies in population is common (around 10–15 %) and therefore is necessary to look in other family members. Single anomalies show no increased frequency of major malformations, but in about 1 % children are found 2 and more minor anomalies and the frequency of major malformations in this group is 90 % as sign a more serious problem in morphogenesis. These minor external anomalies are most common in areas of face, auricles, hand, feet, genital. For pediatricians can be important features of genetic disorder which etiology should be elucidated in cooperation with geneticist for evaluation of clinical prognosis of patients as well as genetic prognosis of their families.

**Key words:** genetic disorders, dysmorphology, syndromology, minor external anomalies.

Pediatr. pro Praxi 2008; 9(5): 305–308

## Úvod

Malé **dysmorfické anomálie**, izolovaně se vyskytující, nejsou vzácné, jsou vesměs klinicky nevýznamné, často je lze v rodině najít u dalších příbuzných a rodina je registruje po řadu generací zpět (výrůstky před boltcem, odstálé uši, heterochromie duhovek apod). Jedná se o zevní příznaky, zjistitelné běžnou či cílenou aspejí, u dospělých příbuzných případně dotazem. Drobné pigmentové névy, plošné hemangiomy, disproporce délky prstů, mírné syndaktylie, klinodaktylie, dysplázie nehtů, aberantní vzory flekčních dlaňových a prstových rýh, atypické utváření či uložení boltců, méně obvyklý sklon očních štěrbin, heterochromie či kolobomata duhovek, neobvyklá vlasová hranice, převislá či bulbózní špička nosu, nápadný tvar rtů a úst, chybění některých zubů, makrocefalie se najdou jako izolovaná zvláštnost u 10–15 % dětí. S výskytem 2, 3 a **více** těchto drobných **dysmorfických** příznaků se však setkáváme nejvýše u 1 % dětí a jsou pak téměř pravidelně (nad 90 %) **signálem přítomnosti** jedné či více **malformací** různých orgánových systémů jako projev závažné poruchy morfogeneze v ontogenezi.

I normálně se vyskytující znaky se časem mohou stát anomáliemi, pokud perzistují, resp. se manifestují v **neobvyklém vývojovém stadiu**. Jako klasický příznak můžeme uvést široce otevřenou velkou fontanelu ještě po prvním roce věku, prsto-

vé polštářky (fetal finger pads), chybění zubů, malý vzrůst, dysproporčně velká hlava.

Kombinace několika anomálií a malformací, pokud se vyskytuje opakovaně společně a vytváří **charakteristický** klinický obraz **fenotyp**, je nazývána **syndromem**. Geny mají pleiotropní efekt, ovlivňují vývoj různých struktur a orgánů, a proto se jejich defekty manifestují poruchou multisystémovou. Hodnocení fenotypu proto vyžaduje **multidisciplinární spolupráci**. Při hodnocení fenotypu si musíme být vědomi, že u syndromů existuje široká variabilita projevů a závažnosti příznaků, a to i intrafamiliárně, neboť jednotlivé geny a jejich mutace jsou ovlivňovány ve svých efektech pozadím ostatních genů v genomu a genom i blízkých příbuzných je velmi různorodý.

Diagnózu syndromologickou nelze opírat o jeden nebo dva symptomy, neboť při existenci více syndromů než symptomů se nutně jejich výskyt opakuje u různých syndromů a i vzácně se vyskytující defekty mohou být příznakem několika etiologicky různých syndromů. **Žádný příznak není pathognomonický a žádný není obligatorní pro určitý syndrom**. Frekvence jednotlivých příznaků u různých entit bohužel uvádějí jen některé učebnice a konzultační systémy. Navíc se mohou vzácněji vyskytovat i u zdravých jedinců. Malé anomálie mohou být cenným diagnostickým vodítkem, které zúží okruh v diferenciální diagnostice uvažovaných afekcí, a proto je označujeme **signálními příznaky**.

I po diagnostikování klinického syndromu zbývá na genetiky mnoho úsilí při odhalování etiologie, neboť stejný syndrom může být autosomálně dominantně i autosomálně recesivně nebo gonosomálně dědičný, chromozomálně podmíněný (**genetická heterogenie**, různé geny ovlivňují stejnou pathogenetickou cestu). I teratogenní embryopatie mohou napodobit projevy genetického syndromu, tzv. **fenokopie**. Genetická homogenita je vzácná a i pak řešíme **molekulární heterogenitu** (různé bodové mutace v jednom genu, mikrolece tohoto genu, uniparentální disomie, mozaiky), jejichž důsledky pro genetickou prognózu reprodukce příbuzných mohou být významně odlišné. Genetická a molekulární heterogenita je důvodem široké fenotypové variability syndromů.

Genetické syndromy, o jejichž existenci je rozhodnuto v okamžiku početí nebo u fenokopii v časném embryonálním stadiu, se obvykle nemanifestují v celém spektru příznaků po porodu či časném kojeneckém věku. Jejich vývoj do „plně vykvetlého“ obrazu je dlouhodobý, proto se syndromologická diagnóza obvykle nezdaří při prvním vyšetření a je třeba dítě ve spolupráci s dalšími odbornostmi sledovat a cíleně pátrat po vývoji a manifestaci možných příznaků afekcí uvažovaných v diferenciální diagnóze. U starších dětí naopak dobře poslouží fotografie (i amatérské) z časného věku a také jejich srovnání s rodiči či sourozenci ve stejném věku, neboť přízna-

ky se nejen zvětšují, ale také s věkem zeslabují i mizí.

Syndromologická diagnostika je náročná na čas, vlastní i literární zkušenosti, neboť se jedná o velký počet afekcí obvykle s nízkou populační incidencí. Etiologické potvrzení pak často vyžaduje mezinárodní spolupráci s referenčními laboratorii, zabývajícími se určitou problematikou pro celou Evropu.

Pediatr v diagnostickém procesu genetických syndromů zaujímá klíčové postavení od zachycení prvních příznaků dysmorfických, vývojových a růstových poruch po dispenzární péči již manifestovaných či očekávaných projevů. Pediatr může diagnostický proces významně urychlit a usnadnit, neboť zná rodinu pacienta, ve své dokumentaci má cenná data o rodinné anamnéze, perinatálním období, růstu a vývoji dítěte. Může pak od genetika očekávat zhodnocení klinické prognózy pacienta s genetickým syndromem, návrh plánu léčebných a preventivních opatření, pomoc při objasnění příčin vzniku afekce rodičům a jejich usmíření se situací pro brzké přijetí jinakosti dítěte a zajištění jeho speciální péče a potřeb.

Pro ilustraci uvádíme krátký přehled příkladů somatoskopicky detekovatelných malých anomálií či příznaků, které se soustřeďují nejčastěji na **obličej, boltecích, rukách a nohách** a u chlapců také **genitálu** a mohou včas upozornit na přítomnost závažnějších malformací orgánových systémů nebo smyslových vad, vyžadujících léčebnou intervenci či prevenci komplikací. Vybrali jsme úmyslně příznaky manifestované hned po porodu nebo v kojeneckém věku, neboť v zájmu pacienta i stavovské cti lékaře je objasnění etiologie afekce co nejdříve. S **věkem** se tyto příznaky mohou měnit i vymizet (jako např. u Praderova-Williho syndromu, inkontinence pigmentové apod.) a naopak se manifestují další příznaky, zejména vývojové a růstové opoždění.

**Velká fontanela – pozdní uzávěr** či perzistence – signalizuje poruchu kostní maturace u řady skeletálních dysplazií, hypothyreózy, osteogenesis imperfecta I. a II. typu, cleidokraniální dysostózy, pyknodysostózy, syndromu cutis laxa typu Debré, syndromu fetální tváře a Robinowova syndromu, Russelova-Silverova syndromu, Beckwithova-Wiedemannova syndromu EMG, Zellwegerova syndromu cerebrohepatorenálního, akrocefalosyndaktylií typu Seathre-Chatzenova syndromu, Antley-Bixlerova syndromu, Apertova syndromu, kampomelického a thanatofrického trpaslictví, fetálního hydantoinového syndromu, Hallermannova-Streiffova-Francoissova syndromu, Melnickovy-Needlesovy dysplazie, Schinzelova-Giedionova syndromu, nanizmu typu Mulibrey (MUSkulatura chudá, LIVER, Brain, EYE), může se jednat o Shprintzenův-Goldbergův syn-

drom, Sotosův syndrom, Coffin-Lowryho syndrom, FG Opitzův syndrom, MASA syndrom (Makrocefalie, Addukovaný palec, Stuhlá chůze, Aqueduktu Sylviova stenóza/atrezie)

– **předčasný uzávěr** – akrocefalosyndaktylie Crouzonova, Münkeho syndrom, Pfeifferův syndrom, Carpenterův syndrom, Greigova cefalopolysyndaktylie, Seckelův syndrom, cerebrofacio-okulo-skeletální syndrom, prosté mikrocefalie typů I.–VIII., syndromy chromozomální instability, imunodeficiency a hypersenzitivity k mutagenům, Nijmegen breakage syndrom, Bloomův syndrom, defekt ligázy I. a IV.

## Níží porodní hmotnost k délce těhotenství

– většina syndromů chromozomální aneuploidie i mikroleccí (Wolf-Hirschhornův, kočičího křiku, Millerův-Diekerův a d.), syndromy chromozomální instability, imunodeficiency a hypersenzitivity k mutagenům (ataxia telangiectazie AT, Nijmegen breakage syndrom NBS, Fanconioho anemie FA, Bloomův syndrom BS, defekt ligázy I. a IV. LIG1 a LIGIV).

## Vyšší porodní hmotnost k délce těhotenství

– diabetická embryopatie, Sotosův syndrom cerebrálního gigantizmu, Beckwithův-Wiedemannův syndrom EMG, Wiererův syndrom, Marshallův-Smithův syndrom, Killianův-Pallisterův syndrom, Bardetův-Biedlův syndrom typ I.–IX., Börjesonův-Forssmannův-Lehmannův syndrom.

**Hypotonie svalové těžké** – kongenitální svalové dystrofie (MTM myotubulární myopatie, dystrofická myotonie), spinální muskulární atrofie typ Oppenheim, Werdnig-Hoffman, peroxysomální poruchy Zellwegerův a pseudoZellwegerův syndrom, Praderův-Williho syndrom (časně kojenecký, někdy i u Angelmannova syndromu), Marinesco-Sjörgenův syndrom, Killianův-Pallisterův syndrom, syndrom fragilního X chromozomu (hypotonie méně závažná, trvalá, neprogresivní).

**Asymetrie trupu a končetin** – CHILD asociace (Congenitální Hemidysplazie, Ichtyoziformní erytodermie, Limb Defect), Goltzův-Gorlinův syndrom fokální dermální hypoplazie, Russelův-Silverův syndrom, McCune-Albrightova dysplazie, Polandův syndrom, Klippelův-Trenaunayův-Weberův syndrom, PROTEUS (řecký bůh) syndrom, Goldenharův syndrom facio-aurikulo-vertebrální, chondrodysplazie punctata Conradiho-Hünemannova, MURCS asociace (Müllerian duct aplasia, Renal hypo/aplasia, Cervikovertebrální defekty, Stature small), Beckwithův-Wiedemannův syndrom EMG, Noonanův syndrom, supermale syndrom 47, XYY.

**Pomalý růst** – skeletální dysplazie různého typu achondroplazií, chondrodystrofií, Noonanův syndrom, Turnerův syndrom, Robinowův syndrom, syndrom fetální tváře, syndromy chromozomální instability, imunodeficiency a hypersenzitivity k mutagenům (AT, NBS, BS, LIG1, LIGIV), akrocefalosyndaktylie Antleyova-Bixlerova, Apertova.

**Urychlený růst** a často i osifikace – Sotosův syndrom, Beckwith-Wiedemannův syndrom, Marshallův-Smithův syndrom, Weaverův syndrom, Killianův-Pallisterův syndrom.

**Obezita časná** – Bardetův-Biedlův syndrom typ I.–IX. (kojenci), Alstromův syndrom (kojenci), Carpenterův syndrom (kojenci), Cohenův syndrom (po 1. roce), Börjesonův-Forssmannův-Lehmannův syndrom (po 1. roce), Killianův-Pallisterův syndrom (kojenci), Praderův-Williho syndrom (po 1. roce).

**Faciální dysmorfie** – charakteristická facies u mikroleccích syndromů, syndromů chromozomální aneuploidie, řady mendelovských syndromů, nespecifická u syndromů subtelomerických delecí.

**Prominence metopického švu** – Ballerův-Geroldův syndrom kraniosynostózy s hypoplazií radia a palce, Opitzův C syndrom, Carpenterův syndrom.

**Bulbózní špička nosu** – Langerův-Giedionův syndrom, trichorhinofalangeální syndrom, Alagillův syndrom arteriohepatické dysplazie, Weaverův syndrom, Phelanův-McDermidův syndrom.

**Nosní septum prominuje při hypoplazii alae nasi** – Rubinsteinův-Taybiho syndrom, trichorhinofalangeální syndrom, Langerův-Giedionův syndrom, Johansonův-Blizzardův syndrom.

**Heterochromie duhovky** – Waardenburgův syndrom sluchové poruchy, Sturge-Weberův syndrom, Klippelův-Trenaunayův-Weberův syndrom.

**Macrocornea** – FG Opitzův syndrom, Walke- rův-Warburgův syndrom lisencefalie a kolobomat oka, Aarskogův syndrom.

**Microcornea** – okulodentodigitální syndrom, Cornelia de Langeová syndrom, Noonanův syndrom, syndrom autosomálně dominantní blefarofimózy a normální inteligence.

**Dysplastické boltce – malé, často níže nasada- jící nebo rotované** – Di Georgeho syndrom, Townesův-Brocquův syndrom, Treacher-Collinsův syndrom, Noonanův syndrom, Goldenharův faci-

o-auriculo-vertebrální syndrom, Smithův-Lemliho-Opitův syndrom, Cornelia de Langeův syndrom, Rubinsteinův-Taybiho syndrom.

**Dysplastické boltce – velké, často antevované** – syndrom fragilního X chromozomu A a E, Kabuki make up syndrom, FG Opitův syndrom, Langerův-Giedionův syndrom, Seckelův syndrom, Nijmegen breakage syndrom, Bloomův syndrom.

**Přívěsky před boltci** – Goldenharův facio-auriculo-vertebrální syndrom, BOR branchio-oto-renální dysplazie, Townesův-Brocqův syndrom, Treacher-Collinsův syndrom, syndrom kočičího oka, Coffinův-Sirisův syndrom, Di Georgeho syndrom.

**Arachnodaktylie** – Praderův-Williho syndrom (po porodu a časně), Marfanův syndrom (letální novorozenecká forma).

**Brachydaktylie/syndaktylie** – skeletální dysplazie, akrocefalosyndaktylie, Aarskorgův syndrom, Jeunův syndrom, Polandův syndrom, Robinowův syndrom, Cornelia de Langeův syndrom, Turnerův syndrom, hydantoinová embryopatie.

**Široké palce** – Rubinsteinův-Taybiho syndrom, Pfeifferův syndrom, Costello syndrom (i ostatní prsty), Carpenterův syndrom, Apertův syndrom, Greigův syndrom, cefalopolysyndaktylie.

**Hypoplastické palce** – Fanconiho anemie, Cornelia de Langeův syndrom, Holtův-Oramův syndrom, Townesův-Brocqův syndrom, VATER/VACTERL asociace (Vertebralní anomálie, Atresie anu, Cardiací defekty, Tracheoesofageální píštěl/anomálie, Esofageální atrezie, Renální anomálie, Limb defects), Nagerův syndrom, Aaseův syndrom, Goldenharův syndrom facio-auriculo-vertebrální dysplazie, Ballerův-Geroldův syndrom, Seckelův syndrom.

**Fetální polštářky na prstech (fetal finger pads)** – FG Opitův syndrom, Kabuki make up syndrom, Weaverův syndrom.

**Cutis laxa** – cutis laxa Debré, cutis laxa de Barsy, Ehlersův-Danlosův syndrom typy I.–VIII., Costello syndrom, Langerův-Giedionův syndrom, Wiedemannův-Rautenstrauchův syndrom, leprechaunismus, MULIBREY asociace.

**Acanthosis nigricans** – syndromy inzulinové rezistence z receptorové poruchy Seipův-Berardinelliho, Mandenhallův, Donohue leprechaunismus.

**Hemangiomy kavernózní** – CFC kardio-faciokutánní syndrom, fetální alkoholový syndrom, I-cell Leroyův syndrom, hemangiomatóza, Klippelův-Trenaunayův-Weberův syndrom.

**Fotosenzitivita kožní** – Xeroderma pigmentosum, Bloomův syndrom, Cockayneův syndrom, Rothmundův-Thomsonův syndrom, de Sanctisův-Cacchioneův syndrom.

**Hirsutismus** – fetální hydantoinový syndrom, cerebro-okulo-facio-skeletální syndrom, Cornelia de Langeův syndrom, Zimmermannův-Labandův syndrom, Berardinelliho-Seipův syndrom, leprechaunismus.

**Papilomata a periorificiálně mokřavé plaky** – syndrom Goltz-Gorlinův fokální dermální hypoplazie, syndrom Blochův-Sulzbergův inkontinence pigmentové.

**Dysplazie nehtů** – Ellisův van Creveldův syndrom chondroektodermální dysplazie, Rüdigerův syndrom ektodermální dysplazie, ektrodaktylie, obličejového rozštěpu, Coffinův-Sirisův syndrom, nailpatella syndrom, hydantoinová embryopatie.

**Hypogonitizmus/hypogonadizmus s i bez kryptorchizmu u chlapců** – Klinefelterův syndrom, Praderův-Williho syndrom, Smithův-Lemliho-Opitův syndrom typ I. II., myotubulární myopatie, Robinowův syndrom, Bardetův-Biedlův syndrom typ I.–IX., Kallmanův syndrom, Börjesonův-Forssmanův-Lehmannův syndrom, Fraserův syndrom, Noonanův syndrom, Rubinsteinův-Taybiho syndrom, Cockayneův syndrom, Fanconiho anemie, Nijmegen breakage syndrom, Steinertův syndrom dystrofické myotonie, Shprintzenův-Goldbergův syndrom, ADDA syndrom distální arthrogrypózy, Opitův G syndrom, syndromy chromozomálních aneuploidií, mikrolececi a subtelomerických přestaveb.

Pro diferenciální diagnostiku je **významným kritériem i populační frekvence** jednotlivých afekcí. Mezi nejčastější patří syndrom Klinefelterův (1:500) Noonanův (1:2000), Turnerův (1:2500), Di George (1:4000), Millerův-Diekerův (1:4000), spinální muskulární atrofie Oppenheimova a Werdnigova-Hoffmanova (1:5000), Steinertova dystrofická myotonie (1:8000), Kallmanův syndrom (1:10000), Marfanův (1:10000), VATER/VACTERL asociace (1:10000), Beckwithův-Wiedemannův (1:10000), Praderův-Williho/Angelmanův (1:15000), Smithův-Lemliho-Opitův (1:20000), Russelův-Silverův (1:20000), Wolf-Hirschhornův (1:20000), kočičího křiku (1:20000), Louis-Barové ataxie telangiektázie

(1:30000), FG Opitův (1:50000), Nijmegen breakage (1:60000), Rubinsteinův-Taybiho (1:80000), Bardetův-Biedlův (1:100000), ostatní mají ještě nižší incidenci (např. Fanconiho anémie 1:300000, xeroderma pigmentosum 1:2 mil.).

Připomeňme ještě **obecné charakteristiky** některých specifických klinických obrazů:

**Mikrodeleční syndromy** – Williamsův-Beurenuv, Langerův-Giedionův, WAGR (Wilmsův tumor, Aniridie, Growth retardation, Renální anomálie) Praderův-Williho a Angelmanův, Millerův-Diekerův, Smithův-Magenisův, Rubinsteinův-Taybiho, mikrodeleční forma neurofibromatózy von Recklinghausenovy (15% pacientů), Alagillův, Di Georgeho, Shprintzenův-Sedláčkové a další, jejich sumární populační incidence je 1:3000. Jsou dobře rozpoznatelné pro charakteristickou facies, mají srdeční malformaci (v 15–90%) a pravidelně mentální retardaci různé závažnosti. Většinou vznikají jako čerstvé mutace, takže mají pro další reprodukci dobrou prognózu, pouze 10% je důsledkem děděné mutace (translokace apod.) a tyto formy mohou mít 30–50% pravděpodobnost opakovaného výskytu. Je tedy vždy nezbytné vyšetřit rodiče, aby mohly být odlišeny formy děděné od čerstvě vzniklých mutací.

**Subtelomerické přestavby** – nalézány u 7% neobjasněných mentálních retardací, bohužel fenotyp není dostatečně charakteristický, uvádí se jen „chromozomální“, čímž je vyjádřena faciální dysmorfie (dítě není podobné nikomu v rodině), dysplastické boltce, anomálie dermatoglyfů a vývojová i růstová retardace. V etiologii hraje dědičnost důležitou roli, v polovině případů se jedná o dědičnou mutaci s až 50% pravděpodobností přenosu na potomstvo. Tato nepříznivá genetická prognóza rodiny a rodu je důvodem, proč vyšetření subtelomerických přestaveb indikujeme pravidelně u neobjasněné vývojové poruchy s dysmorfickými rysy.

**Mozaikové afekce** – časně postzygoticky vzniklé mutace chromozomální nebo genové vedou k vývoji dvou i více buněčných linií s různou genetickou výbavou. Časně po oplodnění vzniklá mutace ovlivňuje v části buněk a tkání i vývoj plodu a může vést k malformacím, anomáliím, nebo jen špatné funkci placenty. Setkáváme se s nimi velmi často, sumárně až u 1% populace, i když individuální afekce mají nízkou populační incidenci. Přítomnost mutace jen v části buněk jedince vysvětluje méně závažný klinický obraz a průběh afekce. V mnoha případech je afekce v plné formě prenatálně letální, a postnatálně tedy potkáváme jen mozaikové formy (neurokutánní melanóza, Sturge-Weberův syndrom, Polandův syndrom PROTEUS asociace, McCune-Albrightova

dysplazie). U chromozomálních mozaikových syndromů Schinzelova, trismoie 9, Pallisterova-Killiana je možno prokázat chromozomální aberaci jen v kultuře z kožních fibroblastů (ektoderm). Cytogenetické vyšetření periferní krve (mezoderm) ukáže normální karyotyp a zavede objasnění mnohočetných malformací s mentální retardací do slepé diagnostické uličky, není-li syndrom klinicky rozpoznán. Charakteristickými projevy mozaikových syndromů genových jsou asymetrie (těla, projevů), kožní projevy jako Blaschko linie, hemangiomy, lymfangiomy, pigmentové i pilární névy a vesměs intaktní intelekt a jen populační výskyt anomálií vnitřních orgánů. Pro rodinu má diagnostika mozaikových genových syndromů zásadní význam pro dobrou klinickou i genetickou prognózu.

**Syndromy chromozomální instability, imunodeficiency a hypersenzitivity k mutagenům** – enzymatické poruchy na úrovni DNA vedoucí k poruše oprav DNA, postihující nejvíce buňky rychle se dělící (fetální způsobí prenatální růstovou retardaci, lymfocytů vedou k imunodeficienci, gamet vedou k infertilitě). Hypersenzitivita k mutagenům (vesměs ionizujícímu záření a alkylačním látkám) způsobuje časnou manifestaci generalizovaných lymforetikulárních malignit. Včasná a důsledná prevence před ionizací může manifestaci malignity oddálit a včasná diagnóza pro specifickou léčbu malignity (kontraindikace radioterapie, radiomimetických cytostatik a snížené dávky ostatních cytostatik) vesměs vede k úspěchu léčby. Ve slovanské populaci je populační incidence ataxie telangiektázie a Nijmegen breakage syndromu (NBS) (obě popsány prvně v Praze) relativně častá a u kongenitálních mikrocefalií je diagnostikován NBS ve 13%. Včasná diagnóza má zásadní význam pro klinickou prognózu pacientů, ale i jejich příbuzných přenašečů (1–2% populace), jejichž pravděpodobnost manifestace solidních tumorů ve středním věku je až 50% a ochrana před ionizací a kontroly hladin chromozomální instability

opět mohou oddálit malignitu a zlepšit vyhlídky na úspěch léčby.

**Syndromy z amplifikace trinukleotidů** – syndrom fragilního X chromozomu A a E (1:2000–3000), Steinertova dystrofická myotonie (1:8000), Huntingtonova chorea (1:10000) mají variabilní projevy v závislosti na pohlaví rodiče, od kterého mutaci zdědí. Typ mutace zmnožením počtu trinukleotidových opakování způsobuje u přechodu od normálního k abnormálnímu počtu opakování přechodnou zónu **premutace** (tzv. normální transmitující muži u syndromu fragilního X chromozomu s normálním intelektem, psychickými zvláštnostmi a rizikem manifestace parkinsonských projevů po 50. roce věku, u žen s premutací je riziko předčasné ovariální insuficience s klimaxem po 30. roce věku). Premutace může být do další generace předána ve formě plné mutace (většinou domutuje v ovariích), zatímco od otce se přenese opět jen v mírné formě premutace (u Huntingtonovy chorei naopak přenos od otce vede k časnější manifestaci a závažnějším projevům). Klinická i genetická prognóza se tedy významně liší podle pohlaví rodiče, který mutaci předává, ačkoli se jedná o autosomální choroby. Raritou je také přenašečství mužů (v důsledku premutace u syndromu fragilního X chromozomu, Kennedyho myopatie) gonosomálně recesivní afekce.

### Závěr

Dysmorfické příznaky jsou malé anomálie směs bez medicínské relevance a izolovaně se vyskytují asi u 15% populace, mnohdy jako rodový znak. Současná manifestace 2 a více dysmorfických

symptomů však bývá jako příznak poruchy morfogeneze v časně embryogenezi skoro pravidelně provázena výskytem jedné i více malformací vnitřních orgánů či smyslových ústrojí. Malé anomálie nejčastěji manifestované na obličeji, ušních boltcích, rukách a nohách, kůži, genitálu jsou zjistitelné pouhou aspexií hned po narození, a proto velmi oceňovány jako signální příznaky v syndromologické diagnostice. Posouzení celkového obrazu, perinatální adaptace, rodinné anamnézy dítěte dovolí pediatrovi včas indikovat v multioborové spolupráci cílenou diagnostiku a případně intervenci ke zlepšení klinické prognózy a prevenci komplikací genetické či teratogenní afekce, např. smyslových vad u Townesova-Brocqova, Treacherova-Collinsova, Goldenharova syndromu nebo malignity u syndromu Louisa-Barové, Nijmegen breakage, Bloomova, defektu ligázy I. či IV. Fanconiho anémie.

Rodina dítěte má zájem na objasnění příčin vzniku poruchy, které jí může přinést usmíření, zamezit obviňování a dodat klid na rozvážení, jak nejlépe dítěti pomoci se s handicapem vyrovnat po seznámení s klinickou prognózou. V neposlední řadě je třeba rodiče seznámit s genetickou prognózou pro jejich vlastní reprodukci i reprodukci rizikových příbuzných.

Podpořeno GANR 9457-3

**prof. MUDr. Eva Seemanová, DrSc.**  
Oddělení klinické genetiky,  
Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5-Motol  
email: eva.seemanova@lfmotol.cuni.cz

### Literatura

1. McKusick OMIM <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>.
2. Seemanová E. Genetická syndromologie. ČLČ 141(2002), 10: 299–303.
3. Winter RM, Baraitser M. Multiple congenital anomalies. A diagnostic compendium. Chapman and Hall Medical London, New York, Tokyo, Melbourne, Madras 1991.
4. Žižka J. Diagnostika syndromů a malformací. Praha: Galén, 1994.