

Marker chromozom u pacienta s nespécifickou stigmatizací a opožděným psychomotorickým vývojem

Buržáková K., Černá D., Balcar A., Grečmalová D., Širůčková S., Valečková J., Kaniová R., Novotná R., Brychová L., Durechová K., Dolinková M.
Oddělení lékařské genetiky, Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Ostrava

ÚVOD

Malé nadpočetné marker chromozomy (sSMC) jsou strukturálně abnormální chromozomy, jejichž původ nelze jednoznačně určit klasickým G-pruhováním. V souvislosti s jejich výskytem bylo popsáno několik syndromů: Pallister-Killian syndrom [i(12p)], tetrazomie 18p [i(18p)], syndrom kočičího oka [inv dup(22)]. sSMC se často vyskytují v mozaikách. Jejich detekce a charakterizace je důležitá pro diagnostiku genetických poruch, přestože nejsou vždy spojeny s klinickými příznaky. Malé nadpočetné marker chromozomy se vyskytují u 0,043 % novorozenců a u 0,426 % pacientů s mentálním postižením.¹

ANAMNÉZA PACIENTA

Chlapec sledován v gen. ambulanci pro nespécifickou stigmatizaci a opožděný psychomotorický vývoj. V těhotenství oligohydramnion, porod ve 38. gt císařským řezem, 2450 g/46 cm, nekříšen. Kongenitální stridor, opakované aspirace, sondován, 3/4 roku zavedený PEG. Po odstranění epiglotické řasy zlepšeno krmení. V 3,5 letech klinické vyšetření, 84 cm, 9,3 kg, obvod hlavy 43 cm, mikrocefalie, širší kořen nosu, lehce antimongoloidní oční štěrbinu, větší a odstávající uši (obrázek 1), úzké horní rty, zdvojený dolní řezák, gotické patro, rohličkovité malíčky na rukou, plochá chodidla, kulatá záda (obrázek 2). Samostatná chůze od 5,5 let, nemluví, znakuje, nutná pomoc při sebeobsluze, chodí do speciální ZŠ s asistentem. Absolvuje rehabilitační pobyty, zavedena neurologická a psychologická péče (hyperaktivita, psychomotorický neklid).

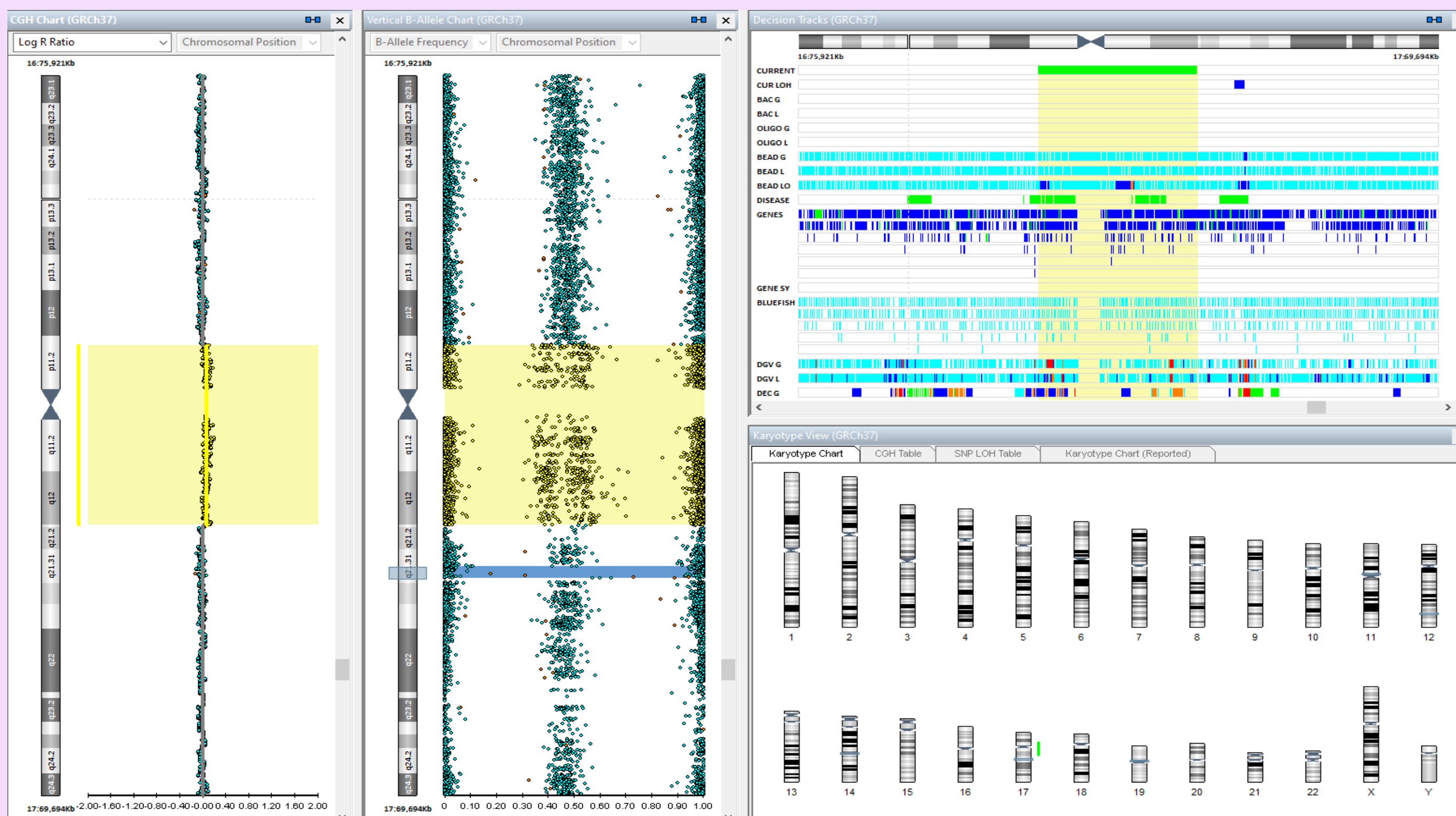
Obrázek 1



Obrázek 2



Obrázek 5



arr[GRCh37] 17p11.2q21.1(17114061_38146154)x3 [0.5]

Byla detekována cca 50% mozaika duplikace oblasti 17p11.2q21.1 (cca 21,0 Mb, 411 genů databáze HGNC, 202 genů databáze OMIM).

MATERIÁL A METODY

- v novorozeneckém věku stanoven karyotyp + SNP/CGH array z periferní krve (na jiném pracovišti)
- ve věku 4 let znovu stanoven karyotyp z periferní krve (FN Ostrava)
- ve věku 10 let byl odebrán kožní štěp z ušního boltce (během operace odstávajících uší) s následnou kultivací buněk a izolací DNA pro stanovení karyotypu, SNP array a NGS test (FN Ostrava)

VÝSLEDKY

Stanovení karyotypu novorozence z periferní krve: karyotyp se 17% mozaikou sSMC - **47,XY,+mar[12]/46,XY[60]**. Vyšetření metodou SNP/CGH array mozaiku marker chromozomu nepotvrdilo.

Fakultní nemocnice Ostrava

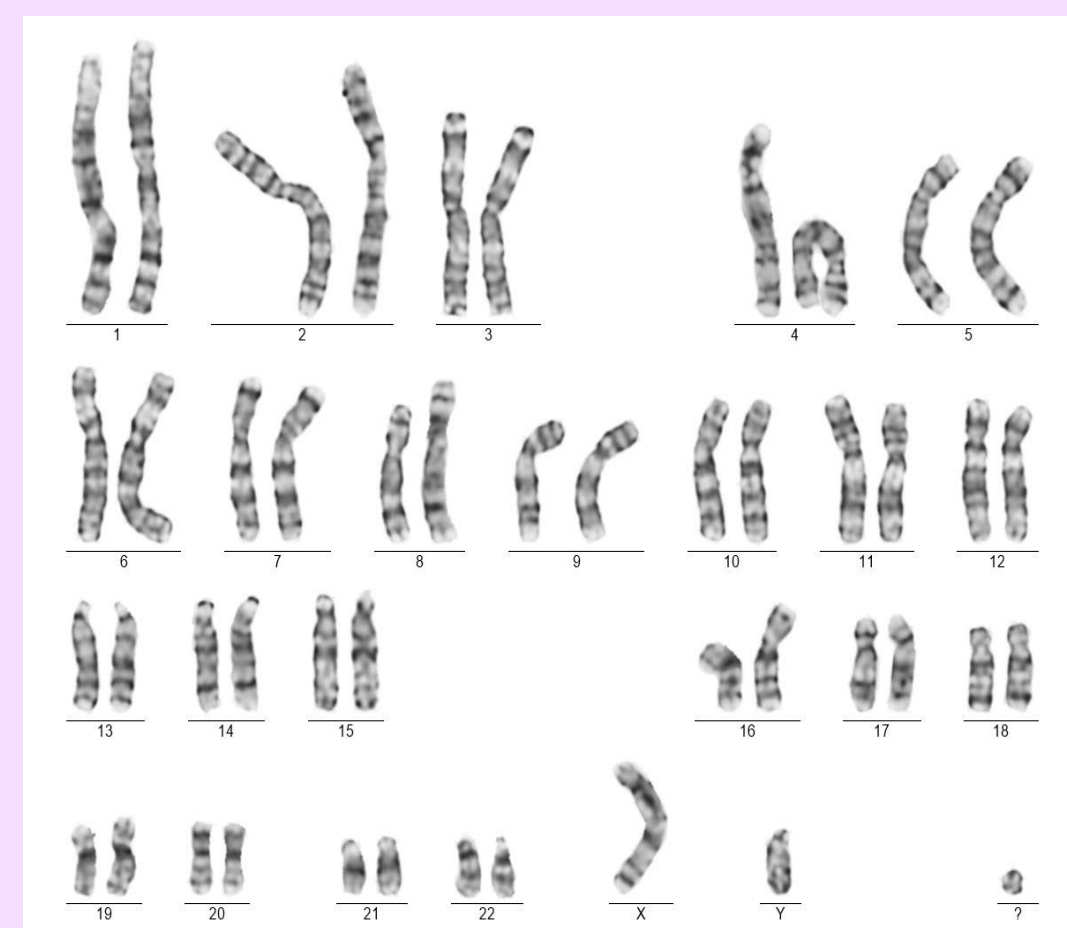
Opakované stanovení karyotypu z periferní krve: **47,XY,+mar[5]/46,XY[145]** (obrázek 3) - karyotyp s 3% mozaikou sSMC.

SNP array nebyla vzhledem k nízkému zastoupení linie s marker chromozomem indikována

Stanovení karyotypu z kožního štěpu: **47,XY,+mar[62]/46,XY[38]** (obrázek 4) - karyotyp se 62% mozaikou sSMC.

Na základě tohoto nálezu bylo indikováno vyšetření SNP array (obrázek 5). NGS panel mikrocefalie neodhalil žádnou patogenní sekvenční variantu (678 genů).

Obrázek 3



Obrázek 4



DIAGNÓZA

- 17p11.2 duplikace odpovídá syndromu Potocki Lupski, který zahrnuje neprospívání, snížené svalové napětí, opožděný PMV, neurovývojovou problematiku, spánkové poruchy, strukturální kardiální změny, renální anomálie, poruchy růstu, nespécifickou stigmatizaci.² Významné geny: gen *RAI1* - ovlivňuje vývoj skeletu, gen *FLCN* - renální anomálie, *SREBF1* - kožní a mukoepteální změny, *RASDI* - koronární arteriální komplikace.
- 17q11.2 duplikace genu pro neurofibromin *NF1* - overexprese nemá charakter klasické neurofibromatózy, manifestuje se jako neurovývojová porucha.³
- 17q12 duplikace odpovídá 17q12 duplikačnímu syndromu, overexprese ovlivňuje vývoj ledvin - dochází ke změnám velikosti a tvaru, časté jsou gastrointestinální anomálie ve smyslu esofageální a duodenální atresie, kardiální a okulární vady, dominuje neurovývojová problematika včetně epilepsie a psychiatrických změn.⁴ Mimo tento syndrom se na 17q12 mohou uplatnit disrupce dalších genů pro AD dědičná onemocnění, a to *NEUROD2* ve vazbě na epileptickou encefalopatii a *TCAD* gen pro hypertrofickou kardiomyopatii.

ZÁVĚR

Použitím materiálu z kožního štěpu byl určen původ marker chromozomu a stanovena diagnóza u pacienta. Nalezený marker chromozom vznikl *de novo*, riziko opakování pro další těhotenství není zvýšené nad obecné populační riziko. Byly doporučeny další léčebné postupy: kardiologické sledování vzhledem k možnosti disrupce v genu *TCAD*, který je spojen s hypertrofickou kardiomyopatií. Taktéž je doporučována již zavedená neurologická a psychologická péče.

LITERATURA

- Liehr T., Claussen U., Starke H., (2004). Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res.* 107 (1-2): 55-67. <https://doi.org/10.1159/000079572>
- Ciaccio C., Pantaleoni C., Milani D., Alfei E., Sciacca F.L., Canafoglia L., Erbetta A., D'Arrigo S. (2020). Neurological phenotype of Potocki-Lupski syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 182(10), 2317-2324. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61789>
- Moles K.J., Gowans G.C., Gedela S., Beversdorf D., Yu A., Seaver L.H., Schultz R.A., Rosenfeld J.A., Torchia B.S., Shaffer L.G. (2012). NF1 microduplications: identification of seven nonrelated individuals provides further characterization of the phenotype. *Genetics in Medicine*. Volume 14, Issue 5, 508-514. <https://doi.org/10.1038/gim.2011.46>
- Kamath A., Linden S.C., Evans F.M., Hall J., Jose S.F., Spillane S.A., Hardie A.D.R., Morgan S.M., Pilz D.T. (2018). Chromosome 17q12 duplications: Further delineation of the range of psychiatric and clinical phenotypes. *American Journal of Medical Genetics. Part B*, 177(5), 520-528. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32643>