

Syndromologie

Doc.MUDr.Dagmar Procházková, Ph.D.

ULGG LF MU a FN Brno

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 fenokopii 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

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 heterogenie
- 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 diferenciativně 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

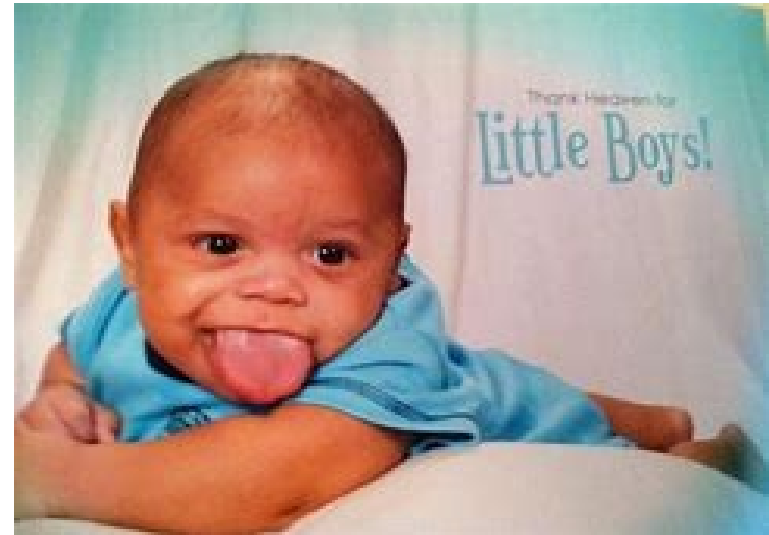
Přehled příkladů somatoskopicky detekovatelných malých anomálií a příznaků

- 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



Fig. 99.6 S.F. – close-up of the fat pads.

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

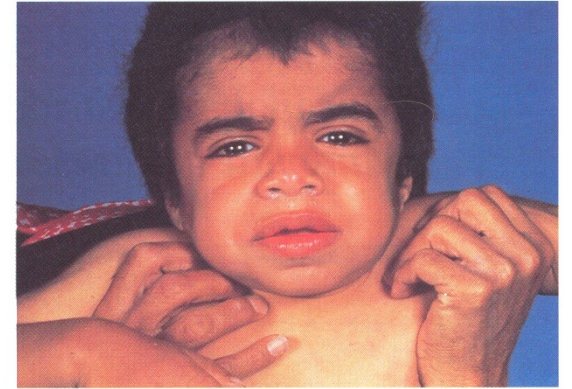


Fig. 74.3 A.D.F.S., an 8-year-old boy with Hunter disease. The facial features were quite coarse, the hairline low and the eyebrows abundant, and the lips were very full. Iduronate sulfatase activity was absent.



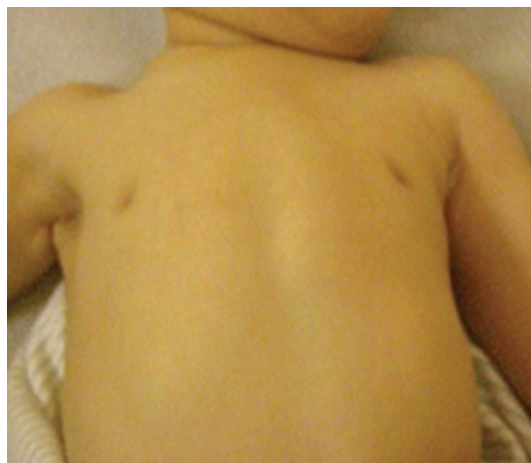
Heterochromie duhovek



Bulbozní špička nosu



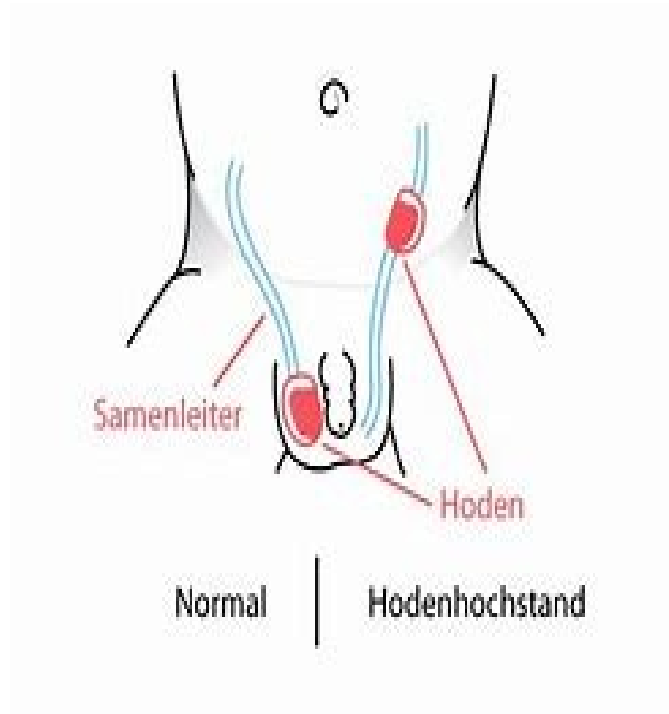
Atypické bradavky – např. vpáčené



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



Hypogenitalismus, 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
- Kazuistika dítěte s ALGS následuje v další části

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, imunodeficiencie 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 dělící 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 repetic 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



- **Kazuistiky - PKU, ALGS, HPP, SLOS, Angelmanův syndrom**