

DETSKÁ OBEZITA AKO SÚČASŤ GENETICKÝCH SYNDRÓMOV

Puschauerová M.¹, Černáková I.²

¹*Oddelenie lekárskej genetiky,
FNsP J.A Reimana, Prešov*

²*Centrum lekárskej genetiky
FN Bratislava*

Abstrakt

Detská obezita je častá problematika súčasnej pediatrickej praxe. V tejto práci sme sa zamerali na obezitu ako na možný symptóm genetických syndrómov. Vybrali sme a analyzovali dva syndrómy: Prader-Willi Syndróm (PWS) a Laurenc-Moon-Biedle Syndróm. Prehľadne sme zhrnuli súčasné poznatky z etiológie, diagnostické algoritmy, ktoré sú používané na genetickej ambulancii a možnosť špeciálneho laboratórneho vyšetrenia (FISH). PSW je v súčasnosti zaradený medzi mikrodelečné syndrómy. Mikroprestavbu chromozómu je možné dokázať pomocou modernej molekulárnogenetickej metódy (FISH - fluorescenčná in situ hybridizácia), ktorú sme použili pri vyšetrení deviatich obéznych detí s podozrením na PWS. Mikrodelecia 15q11.12 v kritickej oblasti pre PWS bola potvrdená v jednom prípade. Diagnostika LMBS má presné diagnostické fenotypové kritériá, po ktorých treba cielene pátrať a zamerať sa aj na možnú mikrostigmatizáciu pacienta. Exaktná diagnóza syndromu je dôležitá pre potvrdenie genetického rizika v danej rodine, pre voľbu genetickej prevencie a skorú liečbu možných komplikácií spojených so syndrómom a obezitou.

Kľúčové slová: obezita - dysmorfológia - Prader-Willi syndróm - Laurenc-Moon-Biedle syndróm - chromozóm 6 - chromozóm 15 - mikrodelečné syndrómy - FISH

Abstract

Children's obesity is a very frequent subject of the current paediatric practice. In the study we focus on obesity as a potential symptom of genetic syndromes. Two syndromes were chosen and analysed: Prader Willi Syndrome (PWS) and Laurenc-Moon-Biedle Syndrome (LMBS). We also summarised a present knowledge about ethiology and diagnostic methods used in the genetic ambulatory practice and also possibilities of the popular laboratory examination (FISH). PWS is one of the microdeletion syndromes. Microdeletion of the chromosome can be proved by the molecular genetic method (FISH - fluorescence in situ hybridization) which we used for examination of nine obese children with suspicion of PWS. Microdeletion 15 q11.12 in the critical part for PWS was confirmed in one case. Diagnostics of LMBS has exact diagnostic phenotype criteria. It is necessary to search them and focus on a potential microstigmatism of a patient. The exact diagnostics of the syndrome is important for confirmation of genetic risks in the family, for choosing a genetic prevention and an early effective therapy of complications connected with the syndrome and obesity.

Key words: obesity - dysmorphology - Prader-Willi Syndrome - Laurenc-Moon-Biedle Syndrome - Chromosome 6 - Chromosome 15 - Microdeletion syndromes - FISH

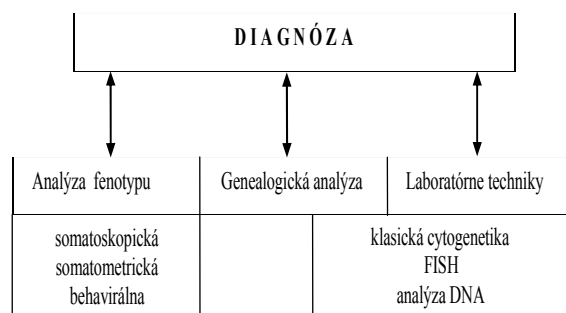
Úvod

Detská obezita je častá problematika súčasnej pediatrickej praxe. Vo väčšine prípadov je etiológia detskej obezity exogénna pri nesprávnej výžive a nedostatku pohybového režimu. V týchto prípadoch je obezita úpravou životosprávy dobre ovplyvniteľná. Prípady obezity nastupujúcej v rannom detskom veku, málo alebo nereagujúcej na liečebný režim a dosahujúcej extrémneho stupňa, vyžadujú vyšetrenie dieťaťa klinickým genetikom. Torpídna detská obezita môže byť signálnym príznakom geneticky podmienených syndrómov, ktoré sú často sprevádzané poruchami zmyslových orgánov, čo zvyšuje klinickú a sociálnu závažnosť poruchy. Včasná diagnostika týchto syndrómov je dôležitá z hľadiska genetickej prognózy a prevencie, ale hlavne predvídania (*klinická prognóza*) rozvoja možných komplikácií, ktoré sú súčasťou daného syndrómu a väčšinou veľmi závažné. Dymorfny fenotyp pacienta, behaviorálny fenotyp pacienta, genealogická analýza a špeciálne geneticke laboratorne techniky v súčasnosti posúvajú diagnostiku syndrómov do pásma vysokej spoľahlivosti. Z práce našej genetickej ambulancie sme vybrali dva syndrómy Lawrence-Moonov-Biedlov syndróm a Prader-Williho syndróm.

Tab.1 Častejšie syndrómy spojené s obezitou v detskom veku

Syndrómy spojené s obezitou v detskom veku	
Názov	Dedičnosť
1. Alstrómov syndróm	AR
2. Cohenov syndróm	AR
3. Lawrence - Moonov - Biedlov syndróm	AR
4. Prader - Williho syndróm	15q11-13, AR, AD?
5. Prader - Willi - like fenotyp	6q16.2

Tab. 2 Lawrence - Moonov - Biedlov syndróm



Diagnostické kritéria: retinitis pigmentóza, postaxiálna polydaktília, obezita, hypogenitalizmus, variabilná mentálna retardácia (Žižka, 1994).

Diagnóza väčšinou v pediatickej praxi nie je ťažká. Obezita nastupuje často už v kojeneckom veku, najneskoršie do 3 roku života. S pribúdajúcim vekom môže dosiahnuť až monstrozitu. Už v predškolskom veku začína porucha zraku obyčajne s nystagmom, vyšetrenie odhalí presuny pigmentu na sietnici. Porucha progreduje a vedie k strate zraku najneskôr do 25 roku života. Mentálny vývoj u väčšiny pacientov býva oneskorený a porucha zraku tento defekt ešte prehľbuje. Puberta je oneskorená, rozvíja sa hypogonadotropný hypogonadizmus - nápadný najmä u chlapcov s hypoplastickým a do tuku zanoreným genitálom.

Náš pacient s výraznou obezitou bol vyšetrený na našej ambulancii vo veku 7 rokov na odporúčanie ortopéda pre pretrvávajúcu svalovú hypotóniu. Pri cieľnom očnom vyšetrení už boli prítomné zmeny na sietnici, ľahká mentálna subnorma. Pacient nemal polydaktyliu, ale pri cieľnej anamnéze sa od matky dozvedáme, že v novorodeneckom období mu boli odstránené akcesorne postaxiálne výrastky na oboch rukách, čo RTG vyšetrenie potvrdilo. V tejto súvislosti chceme upozorniť, že pri podozrení na L - M - B syndróm je potrebné cieľne hľadať aj mikrostigmatizáciu svedčiacu pre polydaktyliu na rukách či nohách. Cytogenetickým vyšetrením za použitia konvenčného a G identifikačného farbenia sme verifikovali normálny mužský karyotyp 46, XY. Syndróm je monogénne dedičný, plne rozvinutý u recesívnych

homozygotov. Heterozygoti predstavujú 1% všeobecnej populácie a predisponujú k obezite s hypertenziou v dospelosti. (Croft, 1995)

Prader - Willi syndróm

Prader Williho syndróm (PWS) je najčastejšou formou dysmorfickej geneticky podmienenej obezity u detí s mentálnou retardáciou. Prevalencia sa odhaduje rôzne, najčastejšie 1 : 10 000. Vyskytuje sa u oboch pohlaví a bol popísaný u všetkých rás. Diagnostické kritéria, ktoré sa v súčasnosti používajú (*skórovací systém*) boli navrhnuté v roku 1993. Umožňujú u pacientov racionálne indikovať špeciálne laboratórne postupy.

Predpokladá sa, že etiologickou príčinou je chýbanie účinku génov, ktoré sú normálne exprimované v monoalelickej podobe len na chromozóme pochádzajúcom od otca (proximálna oblasť dlhého ramena č. 15). Podkladom tohto javu sú prevažne intersticiálne delécie (mikrodelécie) u otca, alebo maternálna uniparentálna dizómia.

Z našich deviatich pacientov, ktorí mali všetci normálne karyotypy pri použití konvenčného a G identifikačného farbenia metafázických chromozómov pomocou FISH techniky bola mikrodelécia potvrdená ako kauzálna príčina PWS v jednom prípade (CLG, FN Bratislava).

Tab.3 Diagnostické kritériá pre PWS (Holm et al., 1993, s. 398 - 402)

Diagnostické kritériá pre PWS (HOLM et al. Consensus diagnostic criteria. In <i>Pediatrics</i> , 1993, 91, 398 – 402)		
Hlavné kritéria	Vedľajšie kritéria	Podporné kritéria
hypotónia problémy s kŕmením a saním nadmerné a rýchle zvyšovanie hmotnosti medzi 1 - 6 rokom života charakteristické črty tváre: dolichocephalia, úzka tvár, „mandľové“ oči, malé ústa s tenkou hornou perou hypogonadizmus chlapci – scrotálna hypoplázia, kryptorchizmus, hypoplastický penis alebo testes dievčatá – absencia alebo hypoplázia labia minora alebo clitorisu retardácia psychomotorického vývoja, mierne až stredný stupeň mentálnej retardácia, problémy s učením hyperphágia delécia alebo iná cytogene tická / molekulárna abnormalita v oblasti 15q11–13 vrátane materiálnej dizómie	znížená pohyblivosť foetu alebo letargia dojčiat typické problémové správanie : výbuchy vzdoru, obsesie (kompulzívne správanie), tvrdohlavosť poruchy spánku, spánkové apnoe nízky vzrast do veku 15 rokov svetlejšie oči, koža a vlasy menšie dlane a chodidlá k výške a veku úzke dlane s ostrou ulnárnou hranicou myopatia viskózne sliny porucha rýchlosti reči škrabanie pokožky – sebaopoškodzovanie	dobrá tolerancia bolesti znížená incidencia vracania problémy s termoreguláciou skolióza alebo kyfóza skoré adrenarचे osteoporóza zvýšená manuálna zručnosť – skladanie puzzle normálne neuromuskulárne nálezy
1 bod za každé	0,5 bodu za každé	
Hodnotenie : < 3 roky / prítomnosť 5 bodov (z toho aspoň 4 body musia byť z hlavných kritérií) > 3 roky / prítomnosť 8 bodov (z toho aspoň 5 bodov musí byť z hlavných kritérií)		

Ostatní pacienti môžu mať inú formu mutácie v kritickej oblasti, alebo fenotyp môže byť výsledkom uniparentálnej dizómie. (Brondum, 1997).

Vhodné je v budúcnosti u týchto pacientov vykonať FISH vyšetrenie za účelom vylúčenia novej intersticiálnej delécie v SIM1 géne (6q16.2): Prader - Willi - like fenotyp (Faivre, 2002).

Patologický fenotyp a symptómy pri PWS sú výsledkom dysfunkcie hypotalamického systému (Swab, 1995). Pacienti s Prader-Willi syndrómom sú ohrození NIDDM. Z dôvodu tohto rizika je potrebné kontrolovať s odstupom 1 - 2 roky hladiny inzulínu, C peptidu, lipidov, glykémie a OGTT. Asi u 20 - 30 % prípadov PWS sa rozvíja hydronefróza, takže opakované vyšetrenie obličiek a vývodných močových ciest by malo byť pravidlom.

V terapii sa v súčasnosti odporúča rastový hormón, ktorý priamo ovplyvňuje rast a hmotnosť pacienta a nepriamo behaviorálne problémy. (Lingren et al., 1997)

prípadne neúspech terapeutického režimu, môže byť príznakom geneticky determinovaných syndrémov, ktorých klinicky - sociálny význam je zvýraznený sprievodnými poruchami mentálneho, somatického i sexuálneho vývoja, nezriedka poruchou zraku. Obezita môže byť prvým nápadnejším príznakom postupne sa rozvíjajúcej symptomatiky. Včasná diagnostika týchto syndrémov vyžaduje ciele diagnostické úsilie v rámci diferenciálnej diagnostiky. Moderné poznatky molekulárnej genetiky a využitie fluorescenčnej in situ hybridizácie (FISH) dopĺňujú a zvyšujú detekčný limit klasických diagnostických postupov v genetike. FISH metóda prispela k objasneniu mikrodelačných syndrémov, kde dnes radíme aj Prader-Williho syndróm -15q11.12. Mikrodelačné syndrómy ako samostatnú skupinu dedičných porúch definoval Schnickel v r. 1986. V prípade, že mikrodelačia je minicézná, môže byť dokázaná len sekvenovaním určitého úseku chromozómu, čo v praxi nie je vždy realizovateľné.

1. Chromozómové aberácie

Delécie 15q11 – 12 u 60 % a 70% pacientov, identifikácia HTR a FISH.

Translokácie – bod zlomu v PW oblasti

Marker chromozóm.

2. Uniparentálna dizómia

U 20 – 30 % pacientov vzniká porucha segregácie chromozómov počas meiozy, alebo mitózy.

3. Imprintingové mutácie

Imprinting je fenomén modifikácie génovej expzie závislý na pohlaví rodiča od ktorého sú gény zdedené.

Tab. 4 Prehľad etiológie PWS



Obr.1 s legendou

- I. Legenda : II / 1 Prader – Willi syndróm
- II. 1 Karyotyp :
ish 15q10 (D15Zx2), 15q11 –q12 (SNRPN–),
15q22 (PMLx2) [10]

Záver

Obezita a jej komplikácie sú problematikou narastajúceho významu nielen v pediatrii, ale aj u dospelých pacientov. Včasná detská obezita, či jej vysoký stupeň,

Syndrómy spojené s obezitou sú mendelovsky dedičné, často autozómovo recesívne. U non - syndrómovej obezity sú do problematiky zapojené početné gény - polygénna dedičnosť.

Typ dedičnosti genetik určuje genealogickou analýzou a na základe typu dedičnosti môže podať rodine genetickú prognózu pre ďalšie potomstvo, alebo prekonzultovať s rodinou možné preventívne postupy. Exaktná diagnóza je prínosom pre všetkých odborníkov, ktorý poskytujú zdravotnú starostlivosť obézному detskému pacientovi a jej cieľom by malo byť, ak je to možné, oddialenie komplikácií, ktoré sú s obezitou spojené.

Pomocou lokusovo špecifickej sondy SNRPN bola zistená delécia lokusu SNRPN v oblasti, ktorej pre vznik P-W-S. Týmto vyšetrením klinicky supponovaná diagnóza bola potvrdená.

Literatúra

1. BRONDUM - NIELSEN, K. The genetic basis for Prader-Willi Syndrome : The importance of imprinted genes. In *Acta Paediatr. Suppl.* 423:55 -7.1997
2. CROFT, J.B., MORELL, D., CHASE, CH.L. Obesity in Heterozygous Carriers of the Gene for the Bardet - Biedl Syndrome. In *Am Journal of Medical Genetics*, 55:12-15.1995
3. EIHOLZER, U., WEBER, R., STUTZ, K., STEINER, H. Effect 6 months of growth hormone treatment in young children with Prader-Willi syndrome. In *Acta Paediatr Suppl* 423:66-8.1997
4. FAIVRE, L., CORMIER-DAIRE, V., LAPIERRE, J.M., COLLEAUX, L., JACQUEMONT, S. Deletion of the SIM1 gene (6q16.2) in a patient with a Prader-Willi - like phenotype. In *J Med genet* 2002, 39:594 - 596
5. HAUSER, C. A patient with features of both Bardet-Biedl and Alström syndromes. In *Eur J Pediatr* (1990) 149:783-785
6. LINGREN, A.C., HAGENÄS, L., MÜLLER, J., BLICHFELDT, S., ROSEMBORG, M. Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader-Willi syndrome : a preliminary report. In *Acta Paediatr Suppl* 423:60-2.1997
7. SWAAB, D.F., PURBA, J.S., HOFMAN, M.A. Alterations in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus and Its Oxytocin Neurons in Prader-Willi syndrome : A Study of Five Cases. In *Journal of Clin Endocrinology and Metabolism* Vol. 80 No 2. 573-579. 1995
8. SRŠEŇ, Š., SRŠŇOVÁ, K. *Základy klinickej genetiky*. 2. vydanie. Martin :Osveta, 2000, str.72-79. ISBN 80-217-0477-2.
9. HOLM, VAJNA A., CASSIDY, S.B., BUTLER, M.G., HANCHET, J.M., GREENSWAG, L.R., WILKMAN, B.J., GRENGERG, F. Prader - Willi Syndrome : Consensus Diagnostic Criteria. In *Pediatrics* Vol 91 No.2 February 1993
10. ŽIŽKA, J. *Diagnostika syndrémov a malformácií*. 1. vyd. Praha : Galén, 1994, str.100-137. ISBN 80 - 85824-04-3.
11. MAGENIS, R.E., TÓTH-FEJEL, S., ALLEN, L.J., BLACK, M., BROWN, M.G., COHEN, R. Comparison of the 15q Deletion in Prader - Willi and Angelman Syndromes : Specific Regions, Extent of Deletions, Parental Origin and Clinical Consequences. In *Am. Journal of med. Genet.* 35:333- 49. 1990