

Nález marker chromozómu u dieťaťa s Cat-eye syndrómom (kazuistika)

Katarína Tóthová¹, Alena Žákovičová¹, Gabriel Minárik¹, Dagmar Landlová¹, Erika Tomková¹, Miroslav Tomka¹, Luďka Wlachovská², Gabriela Hrková³, Peter Križan¹, Renáta Lukačková¹

¹Lekárska genetika, Medirex, a. s., Bratislava

²Oddelenie patologických novorodencov, 1. detská klinika, DFNSP a LF UK, Bratislava

³Pracovisko genetickej diagnostiky Detskej kliniky LF UK a DFNSP, Bratislava

Cat-eye syndróm (CES) je vzácne genetické ochorenie. Zdraví jedinci s normálnym karyotypom majú dva normálne akrocentrické chromozómy 22, ktoré sa skladajú z krátkeho ramena 22p, centroméry a dlhého ramena 22q. U jedincov postihnutých CES je krátke rameno a časť dlhého ramena chromozómu 22 prítomné v štyroch kópiách. Touto parciálnou tetrazómiou regiónu 22p-22q11.21 vzniká malý nadpočetný bisatelitový marker chromozóm. V zriedkavých prípadoch je tento región prítomný v 3 kópiách (parciálna trizómia). Podľa miesta zlomu na chromozóme 22 rozlišujeme 2 typy CES. Prejavy vo fenotype varíujú, u každého postihnutého sú však prítomné 3: preaurikulárne výrastky, atrézia anu a kolobóm dúhovky. V našej kazuistike sa zaoberáme prípadom novorodenca s Cat-eye syndrómom 1. typu.

Kľúčové slová: Cat-eye syndróm, bisatelitový marker chromozóm, genetická diagnostika

Finding of a marker chromosome in a child with Cat-eye syndrome (case study)

Cat-eye syndrome (CES) is a rare genetic disease. Individuals with normal karyotype have two normal acrocentric chromosomes 22, which are composed of a short arm 22p, centromere and long arm 22q. In individuals with CES, the short arm and a small region of the long arm of chromosome 22 are present in four copies. Resulting in partial tetrasomy of region 22p-22q11.21 that appears as small supernumerary bisatellited marker chromosome. In a small proportion of cases with CES, this region is present in three copies (partial trisomy). CES is divided into two types depending on the breakpoint site. The symptoms vary widely, but all individuals are characterised by the presence of three symptoms: preauricular pits, anal atresia and iris coloboma. Here we report a case of a newborn patient with Cat-eye syndrome type 1.

Keywords: Cat-eye syndrome, bisatellited marker chromosome, genetic diagnostics

NewsLab, 2019; roč. 10 (2): 107 – 110

Úvod

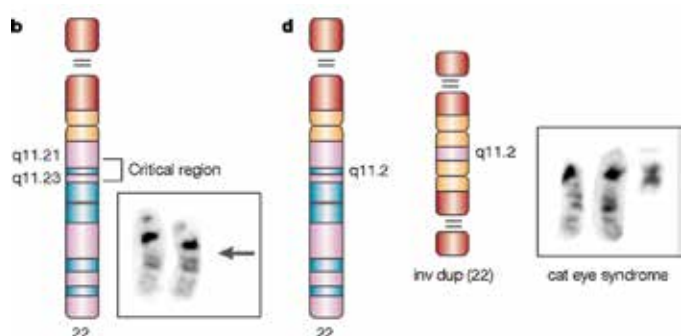
Cat-eye syndróm, nazývaný aj Schmidov-Fraccarov syndróm (OMIM 115470), je vzácne genetické ochorenie, ktorého prevalencia je 1 : 50 000 – 1 : 150 000. Ochorenie bolo nazvané podľa typického tvaru mačacieho oka⁽¹⁾.

Zdravý jedinec má dva normálne akrocentrické chromozómy 22⁽²⁾. U pacientov postihnutých CES je prítomný malý nadpočetný bisatelitový marker chromozóm inv dup(22pter-22q11) (SSMC – small supernumerary marker chromosome) (**obrázok 1**). SSMC sú malé chromozómy s abnormálnou štruktúrou, ktoré sa konvenčnou cytogenetickou metódou nedajú identifikovať. Veľkosťou sú rovnaké alebo menšie ako 20. chromozóm⁽³⁾. U pacientov s CES vzniká následkom parciálnej tetrazómie regiónu 22p-22q11.21, v zriedkavých prípadoch následkom parciálnej trizómie alebo intrachromozómovej triplikácie tohto regiónu⁽⁴⁾. Existujú 2 typy marker chromozómu, ktoré sa delia na základe bodu zlomu. Pri 1. type (častejší) bod zlomu zahŕňa iba región CESC (Cat-eye syndrome critical region), kým pri 2. type okrem CESC región kritický pre DiGeorge syndróm⁽⁵⁾.

Pre pacientov s CES sú typické 3 klinické prejavy: preaurikulárne výrastky, atrézia anu a kolobóm dúhovky. Môžu sa

tiež pridružiť ďalšie príznaky ako abnormality obličiek, srdca, intelektuálne postihnutie a zaostávanie v raste⁽⁶⁾. Ochorenie vo väčšine prípadov vzniká sporadicky pri dozrievaní vajíčka alebo spermie. Len v zriedkavých prípadoch ide o získaný genetický syndróm. V takom prípade je jedinec prenášač asymptomatický s nadpočetným marker chromozómom v mozaikovej forme, ktorý sa môže preniesť na potomkov⁽⁷⁾.

Obrázok 1. Mechanizmus vzniku nadpočetného bisatelitového marker chromozómu (SSMC)



Diagnostika CES sa začína na základe charakteristických prejavov a symptómov po narodení dieťaťa. Genetické testovanie sa vykonáva s cieľom potvrdenia diagnózy. Genetická analýza zahŕňa cytogenetické vyšetrenie karyotypu, fluorescenčnú in situ hybridizáciu (FISH) a komparatívnu genómovú hybridizáciu (arrayCGH). V niektorých prípadoch môže byť CES diagnostikovaný v prenatalnom období, ak sa na ultrazvuku zachytia podozrivé nálezy. Vtedy sa genetiky vyšetrí plodová voda, v skorších štádiách gravidity choriové klky. Liečbu postihnutých jedincov manažuje tím lekárov z rôznych medicínskych odborov, pretože sú postihnuté rôzne systémy. Prognóza pacientov s CES varíuje a závisí od prítomných symptómov⁽⁸⁾.

Kazuistika

Prezentujeme prípad mesačného chlapčeka hospitalizovaného na Neonatálnej klinike intenzívnej medicíny LF UK a NÚDCH. Pacient mal nasledujúce príznaky: kolobóm dúhovky aj ciečovky (**obrázok 2**), atréziu anu a rekta, preaurikulárne výrastky (**obrázok 3**), bilaterálnu poruchu sluchu, foramen ovale apertum a ductus arteriosus patens. Na rtg. bol zistený rázštep hrudného stavca a štrukturálne zmeny stavcov driekovej oblasti, na ultrazvuku obličiek bilaterálna dilatácia odvodného systému I. – II. stupňa.

Chlapček sa narodil v termíne z 3. tehotenstva nepríbuzných rodičov s potvrdenou trizómiou 21. chromozómu v rodinnej anamnéze. 1. dieťa je zdravé, 2. tehotenstvo bolo

ukončené pre potvrdenú voľnú trizómiu 21. chromozómu. Tretie tehotenstvo prebiehalo fyziologicky. Vzhľadom na vek matky a pozitívnu rodinnú anamnézu, druhotrimestrový skríning ukázal zvýšené riziko (1 : 55) trizómie 21. chromozómu. Vek bol vyšší u matky (42) aj u otca (43) dieťaťa, čo sa spája so zvýšeným rizikom vzniku *de novo* mutácie. Podľa metodického pokynu SSLG (Slovenská spoločnosť lekárskej genetiky)⁽⁹⁾ pre prenatalnú genetickú diagnostiku u tehotnej bola na základe pozitívneho druhotrimestrového skríningu, veku aj pozitívnej rodinnej anamnézy indikovaná prenatalná genetická diagnostika, ktorú však odmietla. Využila možnosť neinvazívneho prenatalného testovania (NIPT) založeného na analýze cirkulujúcej DNA z krvi tehotných žien, Trisomy test PLUS. Testom neboli odhalené aneuploidie chromozómov 13, 18, 21, aneuploidie pohlavných chromozómov ani významné mikrodélcie zodpovedné za vybrané mikrodelené syndrómy sledované Trisomy testom PLUS. Ako náhodný nález bola pozorovaná duplikácia úseku z 22. chromozómu v rozsahu 1,12 Mb (na rozhraní oblastí 22q11.1-q11.21), tá však nebola reportovaná s ohľadom na validovaný detekčný limit metódy Trisomy test PLUS na úrovni 3 Mb.

Metódy

Po genetickej konzultácii bola vzorka periférnej krvi pacienta odoslaná na naše oddelenie s podozrením na diagnózu CES. Využili sme viaceré dostupné genetické vyšetrovacie metódy, ktoré nám dopomohli k upresneniu diagnózy.

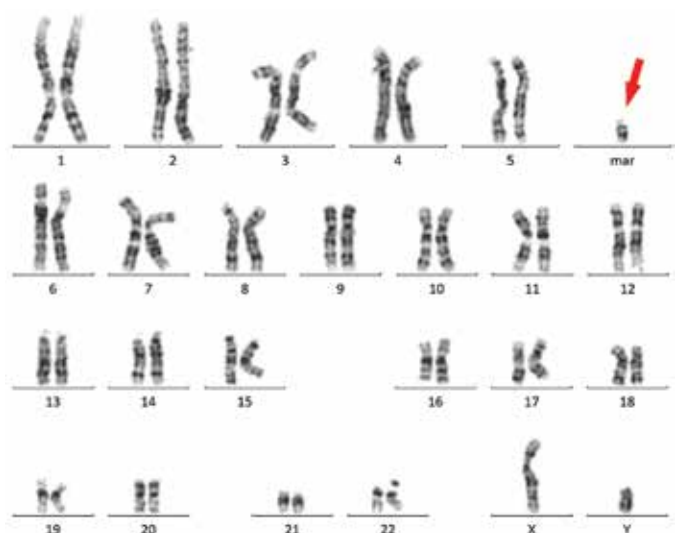
Obrázok 2. Kolobóm dúhovky aciečovky



Obrázok 3. Preaurikulárny výrastok



Obrázok 4. Karyotyp 47,XY,+mar

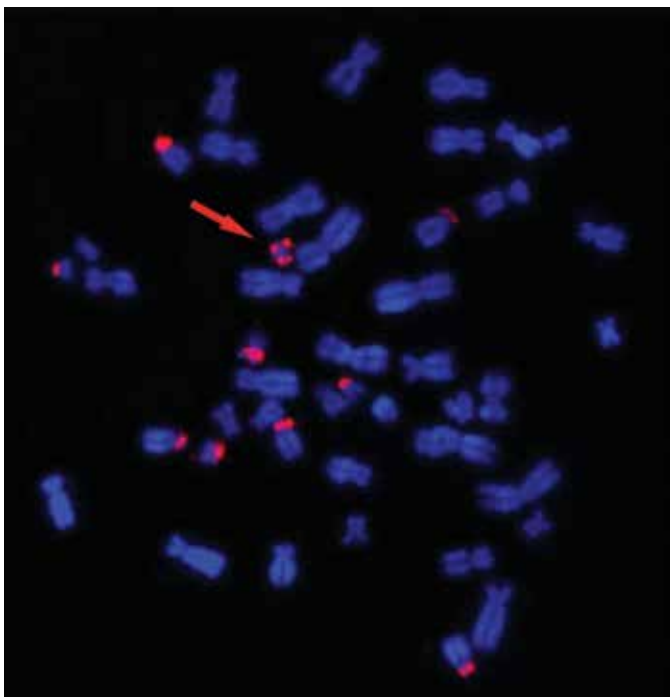


Cytogenetickým vyšetrením karyotypu (**obrázok 4**) zo vzorky periférnej krvi sme zachytili nadpočetný marker chromozóm (47,XY,+mar). Pre podozrenie na CES sme tento výsledok na potvrdenie diagnózy doplnili FISH analýzou použitím sondy XL Acro-p (MetaSystems) hybridizujúcej ku krátkym ramenám akrocentrických chromozómov (**obrázok 5**). Zistili sme nadpočetný marker chromozóm, ktorý pozostáva z dvoch akrocentrických regiónov. Na potvrdenie, že ide o úsek z 22. chromozómu, sme použili sondu Vysis DiGeorge Region Probe – LSI TUPLE 1 SO/LSI ARSA SG (Abbot), ktorá hybridizuje k DiGeorge kritickému regiónu 22q11. Výsledok bol negatívny. Až metódou arrayCGH sme zachytili tetrazómiu chromozómovej oblasti 22q11.1-q11.21 vo veľkosti 1,5 Mb, ktorá je typická pre Cat-eye syndróm (**obrázok 6**). Tým sme potvrdili, že nadpočetný marker chromozóm tvoria dve kópie kritického regiónu pre CES. Tento región zahŕňa 22 génov (XKR3, IL17RA, CECR2, SLC25A18, ATP6V1E1, BID, MICAL3, PEX26, TUBA8, USP18, psiTPTE22, HSFY1P1, GAB4, CECR7, CECR6, CECR5, CECR4, CECR1, BCL2L13, MIR3198, MIR648, FLJ41941), ktorých duplikáciu interpretuje databáza Decipher ako patogénne. Diagnóza CES bola potvrdená. Následne sme vyšetřili karyotyp obidvoch rodičov s fyziologickým výsledkom. U pacienta sa tento marker chromozóm objavil *de novo*.

Diskusia

Cat-eye syndróm je zriedkavé genetické ochorenie, ktorého incidencia je 1 : 50 000 – 1 : 150 000 živonarodených detí. Pacienti vo väčšine prípadov majú dobrú prognózu prežívania^(1,2). Typickými symptómami ochorenia sú kolobóm dúhovky, análne malformácie a preaurikulárne výrastky v oblasti ucha. Ďalšími prejavmi CES sú anomálie postihujúce

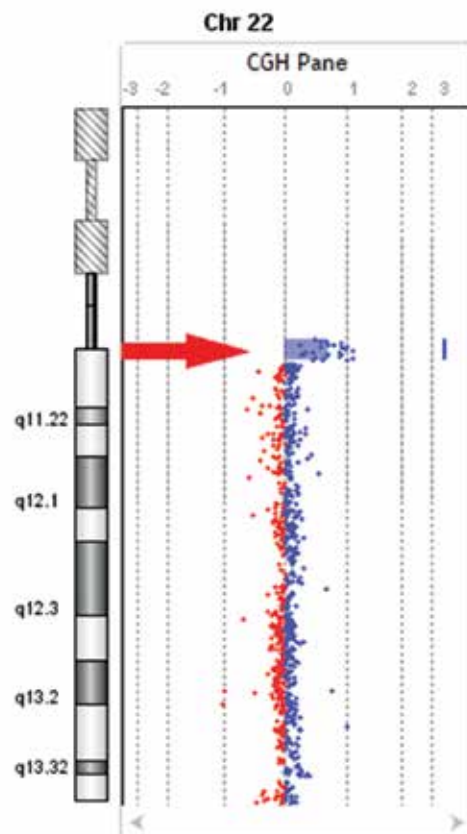
Obrázok 5. FISH – sonda XL Acro-p (MetaSystems) hybridizuje skrátkymi ramenami všetkých ľudských akrocentrických chromozómov. Na obrázku vidieť nadpočetný marker chromozóm s prítomnosťou 2 akrocentrických regiónov



oči, uši, kardiovaskulárny systém a urogenitálny trakt. Všetky opisované symptómy boli prítomné aj u nášho probanda. Pretože išlo o novorodenca, intelektuálne postihnutie nebolo možné zatiaľ presne určiť. Nadpočetný marker chromozóm vzniká väčšinou sporadicky^(6,7), čo dokazuje aj v našom prípade fyziologický karyotyp u oboch rodičov s normálnym fenotypom. U obidvoch bolo vyšetrených 50 metafáz, takže mozaikovú formu nadpočetného marker chromozómu sme s vysokou pravdepodobnosťou vylúčili.

V práci opisujeme vzácny prípad Cat-eye syndrómu, ktorý sme na našom oddelení zachytili prvýkrát. Po cytogenetickej analýze karyotypu a následnej FISH sme identifikovali malý nadpočetný bisatelitový marker chromozóm (sSMC) v každej vyšetřenej metafáze. V literatúre sa opisuje, že vzniká tetrazómiou regiónu 22q11.1-q11.21⁽²⁾, čo sme v našom prípade tiež potvrdili metódou arrayCGH. Tento úsek sa nachádza tesne pod regiónom, kde hybridizuje FISH sonda pre kritickú oblasť DiGeorge syndrómu. Podľa dostupnej literatúry⁽⁵⁾ práve tento región je zodpovedný za vznik CES. Tak sa nám podarilo rozlíšiť, o ktorý typ CES ide. U malého pacienta sme potvrdili 1. typ CES. Prenatálne bola síce metódou NIPT detegovaná duplikácia na 22. chromozóme v oblasti 22q11.1-q11.21, tá však pre svoju veľkosť (1,12 Mb), ktorá bola výrazne menšia ako validovaný detekčný limit metodiky (3 Mb), nebola reportovaná. V súčasnosti prebieha validácia a zavedenie novej komplexnejšej verzie Trisomy testu, ktorého súčasťou bude nástroj na podporu klinickej interpretácie neštandardných nálezov

Obrázok 6. ArrayCGH – detegovaná tetraploidia chromozómovej oblasti 22q11.1-q11.21 veľkosti 1,5 Mb zahŕňajúca 22 génov spatogénnym efektom. Oblasť centroméry a krátkeho ramena 22. chromozómu nie je pokrytá próbami, preto nerovnováhu uvedených oblastí nemožno zachytiť



detegovaných v rámci NIPT na úrovni celého genómu. Vďaka zavedeniu tohto podporného nástroja do rutinej praxe by mali byť reportovateľné aj v súčasnosti nereportované detegované aberácie so zreteľom na ich potenciálne patogénny vplyv na vývoj plodu. Tehotná odmietla invazívny odber plodovej vody a vybrala si metódu NIPT, ktorá riziko trizómie 21. chromozómu vylúčila. Ak by bola vykonaná PGD, diagnóza CES by mohla byť jednoznačne zistená už v prenatalnom štádiu. Na uvedenom prípade chceme demonštrovať potrebu kombinácie rôznych genetických a molekulárnych metód umožňujúcich stanovenie príčiny veľmi zriedkavých genetických porúch,

LITERATÚRA

1. Berends MJ, Tan-Sindhunata G, Leegte B, van Essen AJ. Phenotypic variability of cat-eye syndrome. *Genetic Counseling* 2001; 12(1): 23-34.
2. <https://rarediseases.org/rare-diseases/cat-eye-syndrome/>
3. Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res* 2004; 107: 55-67.
4. Knijnenburg J, van Bever Y, Hulsman LOM, et al. A 600 kb triplication in the cat eye syndrome critical region causes anorectal, renal and preauricular anomalies in a three-generation family. *European Journal of Human Genetics* 2012; 20(9): 986-989.
5. McTaggart KE, Budarf ML, Driscoll DA, et al. Cat-eye syndrome chromosome breakpoint clustering: identification of two intervals also associated with 22q11 deletion syndrome breakpoints. *Cytogenetics and Cell Genetics* 1998; 81(3-4): 222-228.
6. Jedraszak G, Receveur A, Andrieux J, et al. Severe psychomotor Delay in a Sever Presentation of Cat-Eye Syndrome. *Hindawi Publishing Corporation, Case Reports in Genetics* 2015.
7. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB & Expert=195
8. <https://www.omim.org/entry/115470>
9. <https://www.sslg.sk/index.php/dokumenty/metodicke-pokyny/71-in-dikovanie-prenatalnych-genetickych-testov-vvch-2>

v tomto prípade reprezentovaných mikroduplikačným syndrómom spôsobujúcim Cat-eye syndróm.

Záver

Cat-eye syndróm je vzácne genetické ochorenie postihujúce hlavne oči, uši a tráviaci trakt. Použitím rôznych molekulárnogenetických metód bolo možné postnatálne identifikovať kauzálnu chromozómovú aberáciu u probanda vykazujúceho symptómy tohto veľmi zriedkavého genetického ochorenia, ku ktorému je v literatúre opísaných celosvetovo len zhruba 100 prípadov.

RNDr. Katarína Tóthová

Lekárska genetika, Medirex, a. s.
Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava
e-mail: katarina.tothova@medirex.sk