

LÉRIHO-WEILLŮV SYNDROM NA PODKLADĚ STRUKTURNÍ ABERACE CHROMOSOMU Y (KAZUISTIKA)

M. Hejnalová¹, P. Vohradská¹, R. Pomahačová², R. Jaklová¹,
V. Drahoukoupilová¹, M. Kopřivová¹, L. Milichovská¹, T. Zavoral¹,
M. Černá¹, I. Šubrt¹

¹ Ústav lékařské genetiky, ² Dětská klinika LF UK a FN PLZEŇ

Lériho-Weillův syndrom (LWS) je dominantně děděné onemocnění typické malým vzrůstem s disproporční postavou a mezomelií. Tyto znaky mohou být přítomny také u familiárně podmíněného malého vzrůstu nebo idiopatické růstové retardace (ISS). Zcela typickým znakem pro LWS je Madelungova deformita předloktí či zápěstí, která se vyskytuje téměř u všech dospělých pacientů. Jedná se o odlišné uspořádání zápěstních kůstek v kombinaci s prohnutím vřetenní kosti a zkrácením kosti loketní. U dětí ji však lze často přehlédnout, protože první příznaky jsou zřejmé pouze při rentgenovém vyšetření. Pacienti dále mohou mít vbočený loket (*cubitus valgus*) a svalovou hypertrofii horních i dolních končetin. U některých pacientů může být fenotyp podobný Turnerovu syndromu (3, 4).

Genetickou příčinou je porucha genu *SHOX* v pseudoautosomální oblasti krátkých ramen chromosomu X i chromosomu Y (PAR1). Protože geny v této oblasti nepodléhají imprintingu, projevuje se onemocnění jako dominantní. Zároveň je to oblast, kde dochází v genomu nejčastěji k rekombinaci (4).

Gen *SHOX* je důležitý pro růst a zrání kostí a patří do široké rodiny homeoboxových genů. Gen je exprimován ve dvou izoformách (A, B), přičemž izoforma A má dva možné začátky transkripce s různou úrovní translace. Obě izoformy obsahují homeodoménu (úsek 60 aminokyselin, kterým se protein může specificky vázat na palindromatické motivy DNA a zvyšovat expresi proteinu – tzv. genová transaktivace) a dále SH3 doménu, která pravděpodobně řídí interakci s dalšími proteiny. Isoforma A navíc obsahuje i OAR doménu, která působí jako transkripční aktivátor (2).

Protein *SHOX* je vysoce evolučně konzervovaný a působí jako aktivátor dalších genů. Vazba na DNA je navíc účinnější, pokud je protein v dimeru (a to i heterodimeru izoform A a B). Předpokládá se, že izoforma B slouží k regulaci účinnosti izoformy A. Aktivitu transkriptů může buňka regulovat podle aktuální potřeby také fosforylací proteinu (2).

Počet kopií genu *SHOX* se odráží ve fenotypu. O jednu aktivní kopii méně mají pacientky s Turnerovým syndromem a dále pacienti či pacientky s LWS nebo ISS. Pokud se vyskytují skeletární deformity, postihují mnohem častěji ženy. Předpokládá se, že je to působením estrogenu, protože u zdravých žen fungují proteiny *SHOX* jako antagonisté estrogenu (2).

Pokud dojde k homozygotní delecii, tedy ke ztrátě obou alel genu *SHOX*, fenotyp je podobný achondroplázii a označuje se jako Langerův syndrom (1, 6).

Příčinou LWS je nedostatečná exprese genu *SHOX*, nejčastěji z důvodu ztráty jedné kopie genu (5, 6). Delece však nejsou jedinou možnou příčinou onemocnění, mohou se vyskytovat bodové mutace nebo změny v regulačních oblastech před genem a za ním (2, 6). Haploinsuficience může kromě malého vzrůstu souviset i s dalšími syndromy, zejména pokud je příčinou delece zahrnující i další geny v oblasti PAR1. Nadpočetné kopie genu *SHOX* jsou naopak spojovány s vyšším vzrůstem, například u pacientů s Klinefelterovým syndromem nebo jinou formou gonadální dysgeneze (2, 3, 4).

KAZUISTIKA

Dnes již dospělý proband byl k vyšetření indikován až ve svých 17 letech z důvodu zpomalování růstu (výška 158 cm). Jeho výška asi do 7 let odpovídala přibližně 10. percentilu, pak začalo docházet ke zpomalování růstu až pod 3. percentil. Proband má disproporční postavu, dle RTG vyšetření abnormální postavení loketní kosti a z dalších znaků gotické patro, širokou šíji a hypertrofií svalstva. Oba rodiče měří 170 cm. Vyšetření probanda jsme začali analýzou DNA multiplexovou ligačně-dependentní amplifikací sond (MLPA). Tímto vyšetřením jsme zjistili delecii celého genu *SHOX*, jeho regulačních oblastí před i za genem *SHOX* a zároveň několika dalších genů v pseudoautosomální oblasti PAR1. Protože delece se podle literatury vyskytují častěji na chromosomu X, předpokládali jsme její lokalizaci zde. Po doplnění cytogenetického vyšetření G-pruhováním a fluorescenční *in situ* hybridizací (FISH) jsme zjistili, že tomu tak není. V karyotypu probanda byl ve většině mitóz přítomný derivovaný chromosom Y se ztrátou části krátkých i dlouhých ramen. Navíc asi v 15 % buněk chromosom Y úplně chyběl, což potvrdilo i interfázni FISH vyšetření s použitím centromerických sond pro vyšetření gonosomů. Proband je tedy mozaikou buněk s definovaným chromosomem Y a buněk s monosomií chromosomu X. K ověření úseků přítomných na Y chromosomu jsme doplnili FISH se sondami lokalizovanými do genu *SHOX*, na centromeru X a do oblasti heterochromatinu Y. Výsledek ukázal, že gen *SHOX* je přítomný na X chromosomu a na chromosomu Y chybí obě oblasti – gen *SHOX* i heterochromatin dlouhých ramen. Poté jsme doplnili ještě DNA vyšetření mikrodelecí chromosomu Y pomocí fragmentační analýzy, které prokázalo přítomnost genu *SRY* (zodpovědného za mužský fenotyp, proximálně od místa zlomu krátkých ramen) a delecii všech tří *AZF* oblastí (zodpovědných za fertilitu, distálně od místa zlomu dlouhých ramen a proximálně od oblasti heterochromatinu). U probanda lze tedy kromě malého vzrůstu předpokládat i infertilitu. Vzhledem k nálezům části buněk s monosomií X má částečný fenotyp Turnerova syndromu (širokou šíji a gotické patro). Vyšetřením příbuzných probanda jsme zjistili, že se u něho jedná o změnu *de novo*. U probanda bude doplněno vyšetření karyotypu z buňkami sliznice k určení mozaicismu v jiné tkáni. Malý vzrůst na podkladě změny genu *SHOX* nemusí být vždy doprovázený nápadnou kostní dysplázií, zejména u chlapců mohou být kostní změny nenápadné. Pokud jsou u dětí se zpomalováním růstu vyloučeny hormonální poruchy a chronická onemocnění, mělo by se na tuto variantu pomýšlet. Pokud je LWS diagnostikován včas a odhalena porucha v genu *SHOX*, je možná léčba růstovým hormonem. Podle výsledků z posledních let se zdá, že včasná léčba růstovým hormonem

kromě dosažení většího vzrůstu pacienty chrání také před rozvojem Madelungovy deformity (2).

SOUHRN

Molekulárně-genetické vyšetření genu *SHOX* je v ČR již rutinně dostupné a mělo by být dětskými lékaři indikováno s dostatečným předstihem před ukončením růstu, kdy je u pacientů ještě možná léčba růstovým hormonem. Deleci/duplikaci jsme metodou MLPA prokázali jako příčinu Lériho-Weillova syndromu/idiopatického malého vzrůstu u cca 5 % z celkem 103 dosud vyšetřených pacientů. Pokud jsou u dětí se zpomalováním růstu vyloučené hormonální poruchy a chronická onemocnění, je vhodné provést molekulárně-genetické vyšetření genu *SHOX*.

Léri-Weill syndrome on the principle of structural aberration of chromosome Y (Case Report)

SUMMARY

Molecular-genetic testing of the *SHOX* gene is routinely available in the Czech Republic and it should be indicated by pediatricians in advance before the end of growth, when growth hormone treatment is still possible in patients. Deletion/duplication was demonstrated by the MLPA method as the cause of Léri-Weill's syndrome/idiopathic small stature in approximately 5 % of patients (n = 103) undergoing molecular-genetic testing. If hormone disorders and chronic diseases are excluded in children with growth retardation, molecular-genetic examination of the *SHOX* gene should be performed.

PODĚKOVÁNÍ

Podpořeno z prostředků OP VaVaI LM2015091 a OP VVV MŠMT CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001634 Národní centrum lékařské genomiky – modernizace infrastruktury a výzkum genetické variability populace.

LITERATURA

1. Zapletalová a kol.: Defekt v *SHOX* genu – příčina familiárního malého vzrůstu, *Remedia* 5, 2010. – 2. Fukami et al.: *SHOX* Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Nonsyndromic Short Stature. *Mol. Syndromol.* 7, 2016: 3–11. – 3. Flanagan et al.: Prevalence of mutations in the short stature homeobox containing gene (*SHOX*) in Madelung deformity of childhood. *J. Med. Genet.* 39, 2002: 758–763. – 4. Hirschfeldova et al.: *SHOX* gene defects and selected dysmorphic signs in patients of idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis, *Gene* 491, 2012: 123–127. – 5. Binder G.: Short Stature due to *SHOX* Deficiency: Genotype, Phenotype, and

Therapy. *Hormone Res. Paediatr.* 75, 2011: 81–89. – 6. Binder G., Rappold G. A.: SHOX Deficiency Disorders. 2005 Dec 12 [Updated 2015 Aug 20]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1215/>.

Práce byla a přednesena na Večeru Ústavu lékařské genetiky LF UK a FN Plzeň 17. 5. 2017 a na Celostátní konferenci ČSGLS v Praze 18. 5. 2017.

Adresa autorky: M. H., E. Beneše 13, 305 99 Plzeň