

Geny a řeč

Genes and Speech

doc. MUDr. Markéta Vlčková, Ph.D.¹ ORCID 0000-0002-1496-392X

Ing. Hana Řezáčová, Ph.D.¹ ORCID 0000-0002-1136-7188

MUDr. Pavel Tesner, Ph.D.¹ ORCID 0000-0001-6033-2953

PeaDr. Lenka Pospíšilová, Ph.D.² ORCID 0000-0001-6006-1751

MUDr. Markéta Havlovicová¹ ORCID 0000-0002-1477-8484

¹Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FNM, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5, Česká republika

²Demosthenes – dětské centrum komplexní péče, pracoviště klinické logopedie, Mírová 2, 400 11 Ústí nad Labem, Česká republika

marketa.vlckova@lfmotol.cuni.cz

Abstrakt

Lidský genom obsahuje přibližně 20000 protein kódujících genů, z nichž více než 15000 (3/4) je exprimováno mj. i v centrálním nervovém systému. Varianty poškozující funkce těchto genů (tzv. patogenní varianty) mohou vést k různým formám neurovývojových poruch (NVP), včetně poruchy vývoje řeči a jazyka. Tyto se mohou vyskytovat izolovaně, nebo v různých kombinacích. V přehledovém článku přinášíme informace o možnostech, limitech a významu genetického vyšetření u pacientů s NVP.

Abstract

The human genome contains approximately 20,000 protein-coding genes, of which more than 15,000 (3/4) are expressed, among others, in the central nervous system. Variants that damage the function of these genes (called pathogenic variants) can lead to various forms of neurodevelopmental disorders (NDD), including speech and language disorders. These can occur alone or in various combinations. In this review article, we provide information on the possibilities, limits and importance of genetic testing in patients with NDD.

Klíčová slova: neurovývojové poruchy, poruchy vývoje řeči a jazyka, genomické varianty, genetické vyšetření

Keywords: neurodevelopmental disorders, speech and language disorders, genomic variants, genetic testing

Úvod

Klinická genetika se zabývá studiem a detekcí patogenních genomických variant, které mohou mít negativní dopad na zdravotní stav lidí, a jejich mezigeneračním přenosem. Lidský genom obsahuje přibližně 20000 protein kódujících genů a řadu regulačních oblastí. Genomické varianty vedoucí k nesprávné funkci těchto oblastí genomu mohou mít rozličné zdravotní důsledky. Změny funkce genů, které se podílejí na vývoji a funkci centrálního nervového systému (CNS) a kterých je dle současných poznatků dle Human Protein Atlas více než 15000, mohou mít za následek nejrůznější neurovývojové poruchy (NVP).

NVP jsou definovány jako poruchy, které mají základ v období embryonálního vývoje a obvykle se manifestují v dětském věku. Jedná se o fenotypicky i etiologicky heterogenní skupinu poruch, které ve svém důsledku „způsobují zhoršení osobního, sociálního, akademického nebo pracovního fungování“ (MeSH deskriptory, 2024). K této široké skupině se kromě poruch vývoje intelektu (Disorders of intellectual development, ID), poruchy autistického spektra (PAS) a poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) řadí podle ICD-11 také například vývojová porucha učení, tikové poruchy nebo vývojové poruchy řeči nebo jazyka (Developmental speech or language disorders), mezi které patří vývojová porucha zvuku řeči (Developmental speech sound disorder, SSD), v českém prostředí známa jako dyslálie, vývojová porucha plynulosti řeči (Developmental speech fluency disorder, DLD) známa jako koktavost a breptavost a vývojová porucha jazyka (Developmental language disorder) známa jako vývojová dysfázie. Dle novějšího pojetí patří mezi NVP též schizofrenie a bipolární porucha (Morris-Rosendahl, Crocq, 2020) a lze mezi ně zařadit i vývojové epileptické encefalopatie (DEE, developmental and epileptic encephalopathy).

Etiologie NVP je převážně genetická, koeficient dědivosti (tedy podíl genetických vlivů na všech formujících faktorech) se dle odhadů pohybuje mezi 0,5 – 0,9. Při pátrání po etiologii NVP je však třeba vzít v potaz vliv i jiných nežli genetických faktorů. Roli může hrát i poškození

vyvíjejícího se CNS zevními vlivy v průběhu gravidity, peripartálně či časně postnatálně. Názor na procentuální zastoupení rizikových faktorů v etiologii NVP se s přibývajícími poznatky vyvíjí ve prospěch faktorů genetických, nicméně ani zevní faktory nejsou v jejich etiologii zanedbatelné, zejména u geneticky predisponovaných jedinců. Navíc i v dnešní době platí, že značná část, zejména lehčích poruch se stále řadí do kategorie poruch s neznámou/neobjasněnou etiologií. V těchto případech zřejmě hraje významnou roli tzv. multifaktoriální dědičnost, tedy kombinace nízce penetrantních genomických variant a expozice méně významným rizikovým zevním faktorům, které mohly uniknout pozornosti (Ropers, 2010, Wiśniowiecka-Kowalnik, Nowakowska, 2019).

Epidemiologie NVP

Kumulativní četnost NVP v celosvětové populaci není přesně zmapována, nicméně k dispozici jsou odhady z různých studií, které se povětšinou týkají jednotlivých NVP a již nerozlišují, že se NVP často sdružují v rámci komplexního postižení (tabulka 1). Dle různých studií je prevalence ID 1–3 %, PAS 1–2,2 % a ADHD 2–7 %. Souhrnná prevalence vývojové poruchy řeči nebo jazyka není známa, nicméně odhady se pohybují mezi 6–15 % (tabulka 2). Kolik lidí reálně trpí NVP nelze z těchto dat vyčíst, neboť většina lidí vykazuje více než jednu NVP a kumulativní prevalence tedy nemůže být prostým součtem výše uvedených čísel. Konzervativní odhad se pohybuje okolo 4 % evropské populace, a pokud zahrneme širší spektrum poruch, může jít až o 10 % populace (Mezinska et al., 2021, Mitani et al., 2021).

NVP	komorbidní NVP (v %)			
	ID	PAS	epilepsie	ADHD
ID	x	40 ⁽¹⁾	20–30 ⁽²⁾	8–14 ⁽³⁾
PAS	31 ⁽⁴⁾ –70 ⁽⁵⁾	x	5–46 ⁽⁶⁾	~45 ⁽⁷⁾
Epilepsie	26–32 ⁽⁶⁾	5–21 ⁽⁶⁾	x	28–70 ⁽⁶⁾

tabulka 1: Odhadovaná četnost komorbidit mezi NVP. Zdroje: ⁽¹⁾ La Malfa et al., 2004, ⁽²⁾ van Ool et al., 2016, ⁽³⁾ Hässler et Thome, 2012, ⁽⁴⁾ Wiśniowiecka-Kowalnik et Nowakowska, 2019, ⁽⁵⁾ Fombonne, 2002, ⁽⁶⁾ Nickels et al., 2016, ⁽⁷⁾ - Gordon-Lipkin et al., 2018.

odhadovaný výskyt v populaci (%)	
ID ⁽¹⁾	1–3

PAS ⁽²⁾	12,2
ADHD ⁽³⁾	2–7
Epilepsie ⁽⁴⁾	0,5–1
Vývojová porucha jazyka ⁽⁵⁾	6–15

tabulka 2: Odhadovaná prevalence NVP a epilepsie v populaci. Zdroje: ⁽¹⁾ Ropers, 2008; de Vries et al., 2005, Marrus et Hall, 2017, ⁽²⁾ Baron-Cohen et al., 2009, Kim et al., 2014, ⁽³⁾ Nickels et al., 2016, ⁽⁴⁾ Kršek, 2010, Beghi 2020. ⁽⁵⁾ ICD-11

NVP z pohledu klinického genetika a jejich etiologie

Klasifikace NVP prochází v průběhu let neustálým vývojem a jedním z důvodů může být právě i prohlubování znalostí o jejich příčinách.

NVP se teoreticky mohou vyskytovat izolovaně. V těchto případech by pacient trpěl pouze jednou z poruch, např. expresivní vývojovou dysfázií nebo breptavostí. Většinou se však NVP vyskytují v kombinaci jako symptomy komplexního postižení (tabulka 1), avšak se společnou příčinou. V tomto případě hovoříme o „syndromu“, dle definice z Wikipedie: „*Syndrom v medicíně je soubor příznaků (symptomů), který charakterizuje určitou nemoc nebo poruchu. Pojem pochází z řeckého slova σύνδρομον, které znamená „souběh“.*

V tomto bodě ovšem narážíme na možná nedorozumění mezi klinickými genetiky a dalšími specialisty, neboť syndromové postižení je genetiky vnímáno odlišně a souvisí s historickou nutností vystačit si při diagnostice s co nejpřesnějším popisem fenotypu, včetně dysmorfických rysů (v angličtině „minor anomaly“, například hypertelorismus) a přidružených malformací (v angličtině „major anomaly“, například vrozená srdeční vada). Je to dáno zejména tím, že v minulosti dominovala klinické genetice dysmorfologická analýza a možnost potvrzení našich domněnek na molekulární úrovni byla velmi limitovaná či žádná (Hennekam et al., 2013). V minulosti popsané syndromy měly často i velmi specifický faciální fenotyp a řadu tzv. signálních příznaků (příkladem může být třeba dobře známý Downův syndrom, ale i Rettův syndrom, syndrom Fragilního X a jiné). Děti s NVP, které neměly dostatečně specifický fenotyp, byly obvykle zařazeny do kategorie „dětská mozková obrna“, „lehká mozková dysfunkce“ a podobně. Syndromologický přístup klinických genetiků přetrvává i v současnosti, kdy jsou možnosti molekulární diagnostiky na velmi vysoké úrovni a kdy je pečlivé zhodnocení fenotypu

včetně dysmorfických rysů důležité pro reverzní fenotypování a korelace nalezených variant s fenotypem (Hurst, Robin, 2020).

Z tohoto rozdílného přístupu vyplývá, že zatímco z pohledu neurologů, psychologů, psychiatrů či klinických logopedů může jít u dítěte o postižení komplexní (syndromové), neboť dítě má více než jednu NVP, z pohledu genetika se může jednat o postižení tzv. nesyndromové, neboť dítě nevykazuje dysmorfické rysy ani přidružené malformace. Tento rozdílný pohled je nutno zmínit, aby k nedorozuměním mezi klinickými genetiky, rodiči a dalšími specialisty do budoucna nedocházelo (obrázek 1). Nutno ještě dodat, že i z našeho pohledu „nesyndromové“ NVP mohou mít genetickou příčinu v podobě vysoce penetrantní patogenní varianty v jediném genu. Takových genů je již známo mnoho desítek až nižších stovek a jejich počet díky metodám masivně paralelního sekvenování stále narůstá (Vissers et al, 2016). V neposlední řadě je pohled klinického genetika na pacienta s NVP mimo jiné zaměřen na – pro nás – stěžejní otázku: „Jaká je pravděpodobnost průkazu jednoznačné genetické příčiny?“ (vysoce penetrantní patogenní genomické varianty). Tento pohled má několik důvodů. Od pravděpodobnosti zachytu vysoce penetrantní patogenní genomické varianty se odvíjí volba metod molekulárně-genetického vyšetření, způsob komunikace s rodiči dítěte, pravděpodobnost výskytu komorbidit, pravděpodobnost opakování onemocnění v rodině, riziko pro příbuzné a šance na účinnou terapii.

Varianty v lidském genomu jako příčina NVP a metody jejich detekce

Genomické varianty lze z praktického hlediska zhruba rozdělit na varianty v počtu kopií (copy number variant, CNV¹), včetně mikroskopicky detekovatelných aneuploidií, delecí, duplikací a nebalancovaných translokací většího rozsahu, dále na jednonukleotidové varianty (single nucleotide variant, SNV²), včetně jedno či několika nukleotidových insercí/delecí (ins/del varianty), a expanze repetitivních sekvencí, obvykle tripletů. Klinické důsledky pak závisejí na typu a míře poškození exprese zasaženého genu či genů, ne vždy je lze předvídat a ne vždy jsou vůbec známy. Např. dle databáze OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) v současnosti známe asociovaný fenotyp pro pouze cca 8000 genů, u ostatních není důsledek jejich poškození na zdraví člověka dostatečně prozkoumán a podložen, byť se negativní efekt předpokládá (Amberger et al., 2009).

¹ Varianta v počtu kopií – zmožnění (duplikace) či ztráta (delece) větší části genetické informace.

² Jednonukleotidová varianta – záměna jednoho nukleotidu za jiný, delece jednoho nukleotidu či inserce jednoho nukleotidu.

Metody detekce variant v lidském genomu prošly za posledních 50 let intenzivním vývojem a s jejich rozvojem stoupá i objasněnost vzácných onemocnění, ať již obecně (obrázek 2), nebo specificky těch spojených s NVP (obrázek 3). V tabulce 3 uvádíme ty metody, které jsou v současnosti nejvyužívanější. Vhodnou metodu analýzy volí klinický genetik po komplexním zhodnocení pacienta. Volba metody závisí na předpokládaném typu kauzální patogenní varianty, který lze někdy (ne vždy) dle klinického obrazu pacienta předvídat. Dle zhodnocení klinického obrazu pacienta můžeme zvolit cílené vyšetření k odhalení konkrétní patogenní varianty (např. pokud fenotyp jasně odpovídá syndromu Fragilního X, Downovu syndromu atp.), v případě nespecifického fenotypu volíme spíše celogenomové analýzy. V současné době je metodou první volby na našem pracovišti ve většině případů exomové sekvenování (ES) v „short read“ kvalitě, které odhalí jak SNV, byť méně spolehlivě, tak i CNV a některé expanze tripletů.

Metoda	Detekovatelné varianty
cílené metody	
fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace (FISH) ⁽¹⁾	CNV (mikrodelece, mikroduplikace), mozaicizmy, marker chromozómy
Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) ⁽²⁾	intragenové CNV
sekvenování dle Sangera ⁽³⁾	jednonukleotidové varianty (SNV)
modifikovaná PCR ⁽⁴⁾	(tri)nukleotidové repetice
celogenomové metody	
karyotypování pomocí G-pruhování ⁽⁵⁾	CNV (aneuploidie, CNV většího rozsahu), translokace, inverze, marker chromozómy
komparativní genomová hybridizace na čípech (aCGH) ⁽⁶⁾	CNV (mikrodelece, mikroduplikace)
Array využívající SNP (SNPa) ⁽⁷⁾	CNV, oblasti homozygosity
celoexomové (WES)/ celogenomové (WGS) sekvenování ⁽⁸⁾	SNV, CNV, trinukleotidové repetice

tabulka 3: Přehled nejčastěji využívaných cílených a celogenomových laboratorních metod sloužících k identifikaci genomických variant. ⁽¹⁾ Pinkel et al., 1986, ⁽²⁾ Schouten et al., 2002, ⁽³⁾

Sanger et al., 1977,

⁽⁴⁾ Tassone, 2015, ⁽⁵⁾ Sanchez et al. 1973, ⁽⁶⁾ Solinas-Toldo et al., 1997; Pinkel et al., 1998, ⁽⁷⁾

Gijsbers et al., 2009, ⁽⁸⁾ van Dijk et al., 2014

Varianty v počtu kopií

Z hlediska genomických variant jsou v etiologii NVP nejdéle známe aneuploidie, tedy CNV, kdy chybí nebo přebývá celý chromozóm. Většina těchto CNV je letální prenatálně či časně postnatálně. U těch, které prenatálně letální nemusejí být (tabulka 4), se s různými projevy ze spektra NVP setkáváme a obtíže bývají obvykle komplexní jak ve smyslu kombinace různých NVP, tak ve smyslu přítomnosti malformací a dysmorfických rysů. Pokud nejsou zachyceny při těhotenském screeningu, tak bývají diagnostikovány bezprostředně po narození, s výjimkou některých aneuploidií pohlavních chromozómů, které mohou být až do puberty, nebo i celoživotně, klinicky málo nápadné. Z diagnostického hlediska jsou problematické i aneuploidie vyskytující se v mozaikách, které se mohou týkat i jiných chromozómů, než je uvedeno v tabulce 4, ovšem to je mimo rozsah tohoto sdělení. Metodou volby je v případě podezření na aneuploidii QF-PCR (kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce) pro rychlou detekci a potvrzení podezření, po kterém následuje karyotypování pro ozřejmění jejího charakteru (volná trizomie vs. translokační forma – toto je důležité pro další reprodukční prognózu rodičů, nikoliv pro prognózu dítěte).

syndrom	ORP HA kód	odhadovaná prevalence ⁽¹⁾	ID (%) ⁽²⁾)	PAS (%)	epilepsie (%)
Downův sy.	870	1/400-3000	80– 99	40 ⁽³⁾	1–13 ⁽⁴⁾
Edwardsův sy.	338 0	1/6000-8000	80– 99	NA	655
Patauův sy.	337 8	1/8000-15000	80– 99	NA	80–99 ⁽²⁾
Turnerův sy.	881	1/5000	<1	<1 ⁽²⁾	<1 ⁽²⁾

tabulka 4: Přehled aneuploidií asociovaných s NVP.

⁽¹⁾ *název a prevalence dle OrphaNet (www.orpha.net). Četnost NVP u jednotlivých syndromů:*

⁽²⁾ *dle Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD);*

⁽³⁾ *dle Wester Oxelgren et al., 2017; ⁽⁴⁾ dle Rahman et al., 2019; ⁽⁵⁾ dle Verrotti et al., 2015.*

Četnost <1 % značí populační pravděpodobnost výskytu daného NVP. Sy. --syndrom, NA – nedostupný údaj.

Specifickou skupinu genomických variant detekovatelných karyotypováním tvoří nebalancované translokace většího rozsahu, delece, duplikace a marker chromozómy, které jsou často unikátní (nerekurentní) a jejichž prognóza je nejistá, neboť bývá zasaženo mnoho desítek genů. Asociace s NVP je však u těchto typů genomických variant pravidlem.

Další skupinou genomických variant, která byla postupně popsána díky zavedení FISH (Fluorescenční *in situ* hybridizace), MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) a arrayCGH (Komparativní genomová hybridizace na čípech), jsou CNV zodpovědné za mikroleční či mikroduplikační syndromy. Tyto syndromy jsou v porovnání s předchozí skupinou často rekurentní v důsledku specifické architektiky genomu ve zlomových místech a jejich prognóza bývá o něco předvídatelnější. I zde platí, že NVP jsou prakticky konstantní součástí fenotypových projevů. Stejně jako u aneuploidií, i zde ve většině případů mají pacienti i řadu dalších obtíží, jako je menší vzrůst, neprospívání, poruchy zraku, poruchy sluchu a různé malformace (nejčastěji srdeční či rozštěpové vady). Přehled nejznámějších rekurentních syndromů je uveden v tabulce 5.

syndrom ⁽¹⁾	ORPHA kód	odhadovaná prevalence ⁽¹⁾	ID (%) ⁽²⁾	PAS (%) ⁽²⁾	epilepsie (%) ⁽²⁾	ADHD (%) ⁽²⁾
22q11.2 deleční sy.	567	1/2000–4000	30–79	5–29	5–29	30–79
1p36 deleční sy.	1606	1/5000–10000	80–99	30–79	30–79	<1
Angelmanův sy.	72	1/10000–20000	80–99	<1	80–99	<1
Praderův-Williho sy.	739	1/15000–30000	30–79	1–4	1–4	30–79

Smithové-Magenisové sy.	819	1/15000– 25000	80–99	<1	5–19	80–99
Koolenův-De Vriesův sy.	96169	1/55000	80–99	<1	30–79	<1
Monozomie 22q13.3	48652	NA	5–29	30–79	5–29	<1
Millerův-Diekerův sy.	531	1/100000	100	<1	80–90	<1

tabulka 5: Příklady rekurentních mikrolečních a mikroduplikačních syndromů spojených s NVP.

⁽¹⁾ *název syndromu a prevalence dle OrphaNet. Sy. – syndrom, NA – nedostupný údaj*

⁽²⁾ *četnost NVP u jednotlivých syndromů dle GARD.*

Četnost <1 % značí populační pravděpodobnost výskytu daného NVP.

Díky celogenomovým metodám byla popsána i řada rekurentních CNV, které mají pravděpodobně pouze charakter „susceptibility“ (rizikového faktoru) a k výslednému fenotypu pouze přispívají. Interpretace vlivu těchto variant již tak jednoznačná není, neboť jsou často zděděny od nepostíženého rodiče a není zřejmé, nakolik se na fenotypu pacienta s NVP podílejí. Spekuluje se o neúplné penetranci, variabilní expresivitě, ale také o tzv. second hit modelu, který předpokládá, že hůře postižený jedinec z rodiny nese další varianty, které v kombinaci s detekovaným CNV vedou k jeho těžšímu postižení (Girirajan et Eichler, 2010). V současnosti se pro tyto varianty zavádí pojem „high frequency, low penetrant“ (vysoká četnost, nízká penetrance, HFLP), neboť jsou často detekovány i ve zdravé populaci. Příklady známých rekurentních CNV, jež mají neúplnou penetranci a některé spíše charakter „susceptibility“ než jednoznačně patogenní status jako takový, jsou uvedeny v tabulce 6.

syndrom⁽¹⁾	ORPHA kód⁽¹⁾	odhadovaná prevalence⁽¹⁾	asociace s NVP⁽¹⁾
1q21.1 mikroduplikace	250994	<1/1000000	ID, PAS, ADHD
15q11.2 mikrolece	261183	NA	PAS, ADHD, epilepsie
15q13.3 mikrolece	199318	NA	ID, PAS, epilepsie
16p11.2 distální mikrolece	261222	NA	ID, PAS
16p11.2p12.2 mikroduplikace	261204	<1/1000000	ID, PAS

17q12 mikrolece	261265	<1/1000000	ID, PAS
17q12 mikroduplikace	261272	<1/1000000	ID, PAS, epilepsie
22q11.2 mikroduplikace	1727	NA	ID

tabulka 6: Příklady rekurentních mikrolecí a mikroduplikací, které mají neúplnou penetranci a variabilní expresivitu (tzv. HFLP), ale mohou být spojeny s NVP. ⁽¹⁾ Data z OrphaNet. NA – nedostupný údaj.

Expanze tripletových repetic

Genomické varianty z této kategorie se na etiologii NVP podílejí minoritně, větší roli hrají v etiologii neurodegenerativních onemocnění manifestovaných obvykle v dospělosti. Jejich detekce není díky jejich molekulárnímu charakteru jednoduchá a většinou bývá nutné použít cílené vyšetření, neboť celogenomové metody nejsou na jejich detekci optimalizované. Z této skupiny se v ambulanci klinického logopeda nejpravděpodobněji objeví pacient se syndromem fragilního X chromozómu, méně pravděpodobně pacient s těžkou formou myotonické dystrofie 1. Jedná se každopádně o onemocnění monogenní, proto jsou přiřazena do tabulky 7.

Jednonukleotidové varianty

Poznatky o SNV hrajících roli v etiologii NVP před érou celogenomových metod přibývaly velmi pozvolna, ovšem po jejich nástupu a zavedení do praxe je možné pozorovat významné urychlení. Kliničtí genetici byli před zavedením metod masivně paralelního sekvenování (MPS) schopni ve spolupráci s dalšími specialisty klinicky diagnostikovat dobře definované, známé a časté syndromy spojené s NVP. Molekulární podstatu těchto syndromů bylo pak obvykle, ale ne vždy, možno identifikovat s pomocí cílených metod (sekvenování dle Sangera, MLPA atd., viz výše). V případě nedostupnosti laboratorní metody byla diagnóza uzavřena pouze klinicky a u části pacientů až po letech potvrzena nebo přehodnocena na základě nových analýz. V diagnostice genetických příčin monogenních a především nesyndromových NVP nastal významný posun až po zavedení metod MPS, které umožnily identifikaci nejen (ale zejména) *de novo* patogenních variant u pacientů, kteří neměli fenotyp zapadající do definovaného syndromu. Tito pacienti mohou trpět izolovanou závažnou NVP, nebo komplexní NVP, mohou, ale nemusí vykazovat dysmorfické rysy a mohou, ale nemusí mít přidružené vývojové vady. Podíl *de novo* SNV na etiologii NVP se známou monogenní genetickou příčinou je významný. U PAS se odhaduje na 15–25 % (Ramaswami et Geschwind, 2018), u ID na více než 70% (Bowling et al., 2017) a u závažných

epilepsií a DEE na více než 80 % (Stanek et al., 2018). Přehled častých a relativně známých monogenních syndromů spojených s NVP, které bylo možno na molekulární úrovni diagnostikovat ještě před érou MPS, je uveden v tabulce 7. V současné době je takových onemocnění definováno mnoho stovek a uvádět zde jejich přehled by nebylo účelné. Data lze dohledat v databázích, jako je OMIM či OrphaNet.

Základní informace o syndromu ⁽¹⁾				Sdružená NVP v % ⁽²⁾			
název syndromu	ORPHA kód	gen	odhadovaná prevalence	ID	PAS	epilepsie	ADHD
Sy. fragilního X	908	<i>FMR1</i>	1/2400–1/6000	80–99	5–29	5–29	30–79
Myotonická dystrofie 1	273	<i>DMPK</i>	1–5/10000	30–79	5–29	NA	NA
Rettův sy.	778	<i>MECP2</i>	1/9000–30000	80–99	1	30–79	<1
Fenylketonurie	79254	<i>PAH</i>	1/15000	30–79	<1	1	1
Tuberózní skleróza	805	<i>TSC1</i> , <i>TSC2</i>	1/11300–25000	30–79	30–79	30–79	5–29
Sotosův sy.	821	<i>NSD1</i>	1–9/100000	30–79	5–29	1	1–4
Smithův-Lemliův- Opitzův sy.	818	<i>DHCR7</i>	1/20000–40000	80–99	30–79	5–29	30–79
Syndrom Dravetové	33069	<i>SCN1A</i>	<1/40000	30–79	30–79	30–79	<1
Atypický Rettův sy.	3095	<i>CDKL5</i> , <i>FOXG1</i> , <i>NTNG1</i> , <i>MECP2</i>	1/45000	30–79	<1	30–79	<1

Mowatův-Wilsonův sy.	2152	ZEB2	1/50000–70000	1–4	<1	30–79	<1
Costellův sy.	3071	HRAS	1/250000–300000	30–79	<1	<1	<1

tabulka 7: Příklady častějších monogenních syndromů se specifickým fenotypem a s přidruženými NVP, jejichž molekulární diagnostika byla v ČR možná před zavedením metod MPS (nepublikovaná data). ⁽¹⁾ data získaná z databáze OrphaNet; ⁽²⁾ data získaná z databáze GARD. Sy- - syndrom, NA – neznámý údaj.

Jaké jsou limity genetické diagnostiky NVP

Přestože znalosti o genomických variantách a jejich klinických dopadech v posledním desetiletí rapidně přibývají a přestože jsou v dnešní době již rutinně dostupné celogenomové analýzy včetně ES, je pravděpodobnost záchytu kauzální genomické varianty u pacientů s NVP stále relativně nízká (i když podstatně vyšší, než tomu bylo před například 15 lety). Pravděpodobnost průkazu kauzální varianty mj. koreluje s tíží postižení – čím těžší a komplexnější je fenotyp, tím větší pravděpodobnost záchytu patogenní varianty s vysokou penetrancí. Přesto se i v přísně selektovaných souborech úspěšnost pohybuje kolem 50 % (Vissers et al., 2016) a v méně přísně selektovaných je nižší. Jedním z problémů jsou limity detekce některých typů variant (viz výše) a druhým, pravděpodobně významnějším, jsou limity v interpretaci. Lidský genom je obrovský, variant na různých úrovních je mnoho a dopad všech není zdaleka probádán. Situace je o něco snazší u CNV většího rozsahu, kde patogenní efekt spíše přepokládáme, i když velikost není vždy rozhodující, a i CNV většího rozsahu mohou mít sníženou penetraci.

O něco složitější je situace u monogenně podmíněných NVP. K hlavním limitům při diagnostice SNV patří nemožnost detekovat či správně interpretovat varianty ležící v nekódujících oblastech genů (tzv. intronové varianty) a ne zcela jsou prozkoumány i varianty ležící v oblastech kódujících (ležících v exonech). Klinicky významná varianta tak může uniknout pozornosti. Dále narážíme na fakt, že u řady genů není jasná asociace s fenotypem, takže byt jsou tyto geny exprimovány v CNS a variantu v nich detekujeme, nejsme si mnohdy jisti, zda je pro NVP u pacienta kauzální.

Nejproblematictější jsou pak NVP podmíněné multifaktoriálně. V těchto případech současná genetika selhává, a byť je mnoho úsilí upřeno ke genomovým analýzám a výpočtům „skóre polygenního rizika“, v rutinní praxi tyto přístupy zatím využít nelze.

Jak postupovat při podezření na NVP

Na prvním místě je nutno zmínit, že univerzální návod neexistuje. Vzhledem k heterogenitě obtíží a individuálním faktorům, které ovlivňují průběh a prognózu NVP, ani existovat nemůže. Jiný přístup je aplikován u novorozenců a kojenců s významně rizikovou pre- a perinatální anamnézou či vývojovými vadami, kteří jsou často v péči specialistů, včetně genetiků, již od narození, a jiný přístup u zdánlivě fyziologických novorozenců a malých kojenců, kteří jsou předáváni „pouze“ do péče praktických lékařů. V těchto případech by tedy první známky NVP měl zaznamenat praktický lékař při preventivních prohlídkách, které jsou mj. zaměřeny na správný psychomotorický vývoj a dítě s podezřením na NVP odeslat k příslušným specialistům. Genetické vyšetření má smysl zejména u těžších kombinovaných NVP, u kterých je vyšší pravděpodobnost průkazu vysoce penetrantní kauzální patogenní genomické varianty, referovat však lze i pacienty s lehčí formou NVP – ať již se sporadickým či s familiárním výskytem. Zde je šance na průkaz příčiny sice menší, nicméně stále je možnost zachytu rizikových genetických faktorů ze skupin HFLP.

Klinickým genetikům pochopitelně pomůže, když takové dítě před návštěvou genetické ambulance vyšetří minimálně neurolog, lépe i psycholog. Umožní nám to lépe zvolit metodu vyšetření a také lépe vyhodnotit data z ES díky zadání přesnějších HPO termínů. Je rovněž otázka, na kdy genetické vyšetření načasovat. U většiny nesyndromových monogenních a multifaktoriálních NVP, které jsou nejčastější, pravděpodobně nebezpečí z prodlení nehrozí (byť zde může existovat např. riziko epilepsie jakožto časté komorbidita). Genetická diagnostika by v těchto případech měla být provedena až v momentě, kdy je na ni rodina připravena a kdy cítí, že to pro ni může být určitým benefitem (viz dále).

Jak může genetická diagnostika poškodit pacienta a jeho rodinu

Referující specialisté jen málo berou v potaz, že genetická diagnostika představuje pro rodinu značný stres a obavy z výsledku. Proto bychom vždy měli zvážit, jaký a jestli vůbec nějaký benefit diagnostika přinese a zda není v některých případech vhodnější ji odložit. Rozhodování ovšem bývá složité – na jedné straně stojí snaha referujících specialistů zjistit, v čem je problém, a zkusit dítěti pomoci (a ušetřit jej invazivnějšími vyšetřeními), na druhou stranu je řada geneticky podmíněných onemocnění spojena s velmi závažnou prognózou a rodiče (vybaveni internetem) toto velmi dobře vědí a na genetickou konzultaci docházejí s představou těch nejčernějších scénářů. Další problém nastává, pokud je genetická příčina potvrzena, neboť možnosti kauzální terapie prakticky neexistují. Rodičům tato zpráva vezme naději, že se jejich

dítě uzdraví, a pociťují značný stres a někdy i rezignaci. Problémem může být i fakt, že řada pacientů s geneticky podmíněným onemocněním je sledována v terénu, kde s daným onemocněním nemají zkušenosti. Může pak dojít k situaci, kdy je problém, který s genetickou diagnózou nesouvisí a má jinou (řešitelnou) příčinu, přisouzen onomu syndromu bez dalších nutných vyšetření, což může naše pacienty i ohrozit. V neposlední řadě může mít diagnóza geneticky podmíněného onemocnění negativní vliv na soudržnost rodiny, zejména pokud je kauzální genomická varianta zděděná od jednoho z rodičů.

Proč má genetická diagnostika smysl

Přes všechny limity, rizika a psychosociální aspekty, které sebou genetické vyšetření nese, může znalost příčiny obtíží představovat pro rodinu i benefit. V první řadě jde o reprodukční prognózu pro pacienta, jeho rodiče, sourozence, ale i širší rodinu. Pokud známe genetickou podstatu onemocnění (kauzální genomickou variantu), jsme schopni toto riziko určit (obrázek 4), nabídnout cílené vyšetření relevantním příbuzným a nabídnout preimplantační testování či prenatalní diagnostiku. Přestože i na tomto poli čelíme řadě problémů (nejčastěji etických a psychologických), je to jedna z oblastí, kde rodina může z diagnostiky profitovat. Dalším možným benefitem je cílenější terapie. Přestože většina geneticky podmíněných NVP není léčitelná, u řady z nich jsou dobře popsány symptomatické terapie, a to včetně té zaměřené na poruchy vývoje řeči a jazyka u konkrétních syndromů. Benefitem je i možnost prevence přidružených komplikací (např. známé riziko při anestezii u pacientů s některými syndromy) či jejich časná detekce a řešení (např. hypokalcémie u pacientů s Di-Georgeovým syndromem). Znalost příčiny NVP u dítěte také pomůže rodičům lépe pochopit, co se stalo, a sejme z nich pocit viny, že udělali něco špatně, neboť rodiče často hledají vysvětlení pro nepříznivý stav dítěte ve svém chování před početím (např. otec kouřil), v těhotenství (např. matka si 1 x vzala paralen na teplotu), nebo jej kladou za vinu například očkování, či drobnému úrazu hlavy, kterému „nezabránili“. V neposlední řadě umožní znalost příčiny rodičům napojit se na patientské organizace, které pacienty se stejnou diagnózou sdružují, a vyměňovat si praktické zkušenosti s péčí o dítě. Průkaz genetické příčiny rovněž může rodině usnadnit přístup k potřebným příspěvkům na mnohdy nákladnou péči.

Závěr:

Přestože NVP vykazují vysoký koeficient dědivosti a v současné době jsou široce dostupné celogenomové analýzy, není genetické vyšetření všespásné a kauzální genetickou příčinu (patogenní varianty) v současnosti odhalíme u přibližně v 50 % případů. Identifikace genetické

příčiny navíc může rodině přivodit stres a diskomfort. na druhé straně jsou zde i benefity pro pacienta a jeho rodinu v podobě naděje na cílenou terapii a stanovení reprodukční prognózy. Jednoznačně však platí, že do diagnostiky by rodina neměla být specialistou dotlačena, pokud si ji sama nepřeje. Ale platí i to, že pokud rodina o diagnostiku stojí, může pacienta na pracoviště klinické genetiky referovat každý specialista, včetně klinických logopedů. Není tedy chybou se pacientů s NVP (resp. jejich rodičů) optat, zda již genetické vyšetření absolvovali a zda by o něj případně měli zájem.

Poděkování: Tato práce byla podpořena granty NU22-07-00165 a ZD-ZDOVA2-001.

VŽDY CITUJTE ANGLICKÝ ORIGINÁL ČLÁNKU!

Literature

AMBERGER, J.; BOCCHINI C. A.; SCOTT, A. F. a HAMOSH, A., 2009. *McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)*. Online. Nucleic Acids Research, vol. 37, s. D793-D796. DOI: 0.1093/nar/gkn665. Dostupné z: https://academic.oup.com/nar/article/37/suppl_1/D793/1003813.

BARON-COHEN, S.; SCOTT, F. J.; ALLISON, C.; WILLIAMS, J. a BOLTON, P. et al., 2009. *Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study*. Online. British Journal of Psychiatry, vol. 194, no. 6, s. 500-509. DOI: 10.1192/bjp.bp.108.059345. Dostupné z: [Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study | The British Journal of Psychiatry | Cambridge Core](#).

BEGHI, E., 2020. *The Epidemiology of Epilepsy*. Online. Neuroepidemiology, vol. 54, no. 2, s. 185-191. DOI: 10.1159/000503831. Dostupné z: [The Epidemiology of Epilepsy | Neuroepidemiology | Karger Publishers](#).

DE VRIES, B. B. A.; PFUNDT, R.; LEISINK, M.; KOOLEN, D. A.; VISSERS, L. E. L. M. et al., 2005. *Diagnostic Genome Profiling in Mental Retardation*. Online. American Journal of Human Genetics, vol. 77, no. 4, s. 606-616. DOI: 10.1086/491719. Dostupné z: [Diagnostic Genome Profiling in Mental Retardation: The American Journal of Human Genetics](#).

BOWLING, K. M.; THOMPSON, M. L.; AMARAL, M. D.; FINNILA, C. R. a HIATT, S. M. et al., 2017. *Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay*. Online. Genome Medicine, vol. 30, no. 1, p. 43. DOI: 10.1186/s13073-017-0433-1. Dostupné z: [Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay | Genome Medicine | Full Text](#).

FOMBONNE, E., 2002. *Epidemiological trends in rates of autism*. Online. Molecular Psychiatry, vol. 7, Suppl. 2, s. S4-S6. DOI: 10.1038/sj.mp.4001162. Dostupné z: [Epidemiological trends in rates of autism | Molecular Psychiatry](#).

GIJSBERS, A. C.; LEW, J. Y.; BOSCH, C. A.; SCHUURS-HOEIJMAKERS, J. H.; VAN HAERINGEN, A. et al., 2009. *A new diagnostic workflow for patients with mental retardation and/or multiple congenital abnormalities: test arrays first*. Online. European Journal of Human Genetics, vol. 17, no. 11, s. 1394-1402. DOI: 10.1038/ejhg.2009.74. Dostupné z: [A new diagnostic workflow for patients with mental retardation and/or multiple congenital abnormalities: test arrays first | European Journal of Human Genetics](#).

GIRIRAJAN, S. a EICHLER, E. E., 2010. *Phenotypic variability and genetic susceptibility to Genomic disorders*. Online. Human Molecular Genetics, vol. 19, no. R2, s. R176-R187. DOI: 10.1093/hmg/ddq366. Dostupné z: [Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders | Human Molecular Genetics | Oxford Academic](#).

GORDON-LIPKIN, E.; MARVIN, A. R.; LAW, J. K. a LIPKIN, P. H., 2018. *Anxiety And Mood Disorder in Children with Autism Spectrum Disorder and ADHD*. Online. Pediatrics, vol. 141 no. 4, e20171377. DOI: 10.1542/peds.2017-1377. Dostupné z: [Anxiety and Mood Disorder in Children With Autism Spectrum Disorder and ADHD | Pediatrics | American Academy of Pediatrics](#).

HÄSSLER, F. a THOME, J., 2012. *Intelligenzminderung und ADHS*. Online. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, vol. 40, no. 2, s. 83-94. DOI: 10.1024/1422-4917/a000155. Dostupné z: [Intelligenzminderung und ADHS | Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie](#).

HENNEKAM, R. C.; BIESECKER, L. G.; ALLANSON, J. E.; HALL, J. G.; OPITZ, J. M. et al., 2013. *Elements of morphology: General terms for congenital anomalies*. Online. American Journal of Medical Genetics, vol. 161, no. 11, s. 2726-2733. DOI: 10.1002/ajmg.a.36249. Dostupné z: [Elements of morphology: General terms for congenital anomalies - Hennekam - 2013 - American Journal of Medical Genetics Part A - Wiley Online Library](#).

HUMAN PROTEIN ATLAS v24.0., 2024. Online. www.proteinatlas.org. Dostupné z: [The Human Protein Atlas](#). [citováno 2025-01-31].

HURST, A. C. E. a ROBIN N. H., 2020. *Dysmorphology in the Era of Genomic Diagnosis*. Online Journal of Personalized Medicine, vol. 10, no. 1, p. 18. DOI: 10.3390/jpm10010018 Dostupné z: [Dysmorphology in the Era of Genomic Diagnosis](#).

KIM, Y. S.; FOMBONNE, E.; KOH, Y. J.; KIM, S. J.; CHEON, K. A. a LEVENTHAL, B. L., 2014. *A Comparison Of DSM-IV Pervasive Developmental Disorder and DSM-5 Autism Spectrum Disorder Prevalence in an Epidemiologic Sample*. Online. Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, vol. 53, no. 5, s. 500-508. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.12.021. Dostupné z: [A Comparison of DSM-IV Pervasive Developmental Disorder and DSM-5 Autism Spectrum Disorder Prevalence in an Epidemiologic Sample - Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry](#).

KRŠEK P., 2010. *Epileptické a neepileptické záchvaty u dětí*. Pediatrie pro praxi, roč. 11, č. 2, s. 106-109. Dostupné z: <https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2010/02/07.pdf>.

LA MALFA, G.; LASSI, S.; BERTELLI, M.; SALVINI, R. a PLACIDI, G. F., 2004. *Autism and intellectual disability: a study of prevalence on a sample of the Italian population*. Online. Journal of Intellectual Disability Research, vol. 48, no. 3, s. 262-267. DOI: 0.1111/j.1365-2788.2003.00567.x. Dostupné z: [Autism and intellectual disability: a study of prevalence on a sample of the Italian population - La Malfa - 2004 - Journal of Intellectual Disability Research - Wiley Online Library](#).

MARRUS, N. a HALL, L., 2017. *Intellectual Disability and Language Disorder*. Online. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America, vol. 26, no. 3, s. 539-554. DOI: 10.1016/j.chc.2017.03.001. Dostupné z: [Intellectual Disability and Language Disorder - ScienceDirect](#).

MeSH DESKRIPTORY, 2024. Medvik.cz. Online. www.medvik.cz/bmc. Dostupné z: [Medvik: neurovývojové poruchy](#). [citováno 2025-01-31].

MEZINSKA, S.; GALLAGHER, L.; VERBRUGGE, M. a BUNNIK, E. M., 2021. *Ethical issues in genomics research on neurodevelopmental disorders: a critical interpretive review*. Online. Human Genomics, vol. 15, no. 1. DOI: 10.1186/s40246-021-00317-4. Dostupné z: [Ethical issues in genomics research on neurodevelopmental disorders: a critical interpretive review | Human Genomics | Full Text](#).

MITANI, T.; ISIKAY, S.; GEZDIRICI, A.; GULEC, E. Y.; PUNETHA J. et al., 2021. *High prevalence of multilocus pathogenic variation in neurodevelopmental disorders in the Turkish population*. Online. American Journal of Human Genetics, vol. 108, no. 10, s. 1981-2005. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.08.009. Dostupné z: [High prevalence of multilocus pathogenic variation in neurodevelopmental disorders in the Turkish population: The American Journal of Human Genetics](#).

MORRIS-ROSENDAHL, D. J. a CROCQ, M. A., 2020. *Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept*. Online. Dialogues in Clinical Neuroscience, vol. 22, no. 1, s. 65-72. DOI: 10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq. Dostupné z: [Full article: Neurodevelopmental disorders—the history and future of a diagnostic concept](#).

NICKELS, K. C.; ZACCARIELLO, M. J.; HAMIWKA, L. D. a WIRRELL, E. C., 2016. *Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy*. Online. Nature Reviews Neurology, vol. 12, no. 8, s. 465-476. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.98. Dostupné z: [Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy | Nature Reviews Neurology](#).

ONLINE MENDELIAN INHERITANCE IN MAN, OMIM®, 2025. Online. Baltimore, USA: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University. Dostupné z: <https://omim.org/>. [citováno 2025-01-31].

ORPHANET, 2025. Online. www.orpha.net. Dostupné z: <https://www.orpha.net/>. [citováno 2025-01-31].

OŠLEJŠKOVÁ, H., 2010. *Neurovývojové poruchy a jejich důsledky v dospělém věku*. Neurologie pro praxi, roč. 11, č. 6, p. 368. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2010/06/02.pdf>.

PINKEL, D.; STRAUME, T. a GRAY, J. W., 1986. *Cytogenetic analysis using quantitative, high sensitivity, fluorescence hybridization*. Online. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 83, no. 9, s. 2934-2938. DOI: 10.1073/pnas.83.9.2934. Dostupné z: [Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization. | PNAS](#).

PINKEL, D.; SEGRAVES, R.; SUDAR, D.; CLARK, S.; POOLE, I. et al., 1998. *High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays*. Online. Nature Genetics, vol. 20, no. 2, s. 207-211. DOI: 10.1038/2524. Dostupné z: [High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays | Nature Genetics](#).

RAHMAN, M. M. a FATEMA, K., 2019. *Seizures in Down Syndrome: An Update*. Online. Mymensingh Medical Journal, vol. 28, no. 3, s. 712-715. Dostupné z: [\(PDF\) Seizures in Down Syndrome: An Update](#).

RAMASWAMI, G. a GESCHWIND, D. H., 2018. *Genetics of autism spectrum disorder*. Online. Handbook of Clinical Neurology, vol. 147, s. 321-329. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00021-X. Dostupné z: [Genetics of autism spectrum disorder - ScienceDirect](#).

ROPER, H. H., 2010. *Genetics of Early Onset Cognitive Impairment*. Online. Annual Review of Genomics and Human Genetics, vol. 11, no. 1, s. 161-187. DOI: doi.org/10.1146/annurev-genom-082509-141640. Dostupné z: [Genetics of Early Onset Cognitive Impairment | Annual Reviews](#).

SANGER, F.; NICKLEN, S. a COULSON, A. R., 1977. *DNA sequencing with chain-terminating inhibitors*. Online. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, vol. 74, no. 12, s. 5463-5467. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463. Dostupné z: [DNA sequencing with chain-terminating inhibitors | PNAS](#).

SANCHEZ, O.; ESCOBAR, J. I. a YUNIS, J. J., 1973. *A simple G-banding technique*. Online. Lancet, vol. 4, no. 2, p. 269. DOI: 10.1016/s0140-6736(73)93180-2. Dostupné z: [A simple G-banding technique - ScienceDirect](#).

SCHOUTEN, J. P.; MCELGUNN, C. J.; WAAIJER, R.; ZWIJNENBURG, D.; DIEPVENS, F. et al., 2002. *Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification*. Online. Nucleic Acids Research, vol. 30, no. 12, p. e57. DOI: 10.1093/nar/gnf056. Dostupné z: [Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification | Nucleic Acids Research | Oxford Academic](#).

SOLINAS-TOLDO, S.; LAMPEL, S.; STILGENBAUER, S.; NICKOLENKO, J.; BENNER, A. et al., 1998. *Matrix based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances*. Online. Genes Chromosomes Cancer, vol. 20, no. 4, s. 399-407. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2264(199712)20:4<399::AID-GCC12>3.0.CO;2-I. Dostupné z: [Matrix-based comparative genomic hybridization: Biochips to screen for genomic imbalances - Solinas-Toldo - 1997 - Genes, Chromosomes and Cancer - Wiley Online Library](#).

STANĚK, D.; LAŠSUTHOVÁ, P.; ŠTĚRBOVÁ, K.; VLČKOVÁ, M.; NEUPAUEROVÁ, J. et al., 2018. *Detection rate of causal variants in severe childhood epilepsy is highest in patients with seizure onset within the first four weeks of life*. Online. Orphanet Journal of Rare Diseases, vol. 2, no. 13, s. 71-78. DOI: 10.1186/s13023-018-0812-8. Dostupné z: [Detection rate of causal variants in severe childhood epilepsy is highest in patients with seizure onset within the first four weeks of life | Orphanet Journal of Rare Diseases | Full Text](#).

TASSONE, F., 2015. *Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome*. Online. Expert Review of Molecular Diagnostics, vol. 15, no. 11, s. 1465-73. DOI: 10.1586/14737159.2015.1101348. Dostupné z: [Advanced technologies for the molecular diagnosis of fragile X syndrome: Expert Review of Molecular Diagnostics: Vol 15 , No 11 - Get Access](#).

VAN DIJK, E. L.; AUGER, H.; JASZCZYSZYN, Y. a THERMES, C., 2014. *Ten years of next-generation sequencing technology*. Online. Trends in Genetics, vol. 30, no. 9, s. 418-426. DOI: 10.1016/j.tig.2014.07.001. Dostupné z: [Ten years of next-generation sequencing technology: Trends in Genetics](#).

VAN OOL, J. S.; SNOEIJEN-SCHOUWENAARS, F. M.; SCHELHAAS, H. J.; TAN, I. Y.; ALDENKAMP, A. P. a HENDRIKSEN, J. G. M., 2016. *A systematic review of neuropsychiatric comorbidities in patients with both epilepsy and intellectual disability*. Online. Epilepsy a Behaviour, vol. 60, s. 130-137. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.04.018. Dostupné z: [A systematic review of neuropsychiatric comorbidities in patients with both epilepsy and intellectual disability - Epilepsy a Behavior](#).

VERROTTI, A.; CARELLI, A.; DI GENOVA, L. a STRIANO P., 2015. *Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review*. Online. Seizure, vol. 32, s. 78-83. DOI:10.1016/j.seizure.2015.09.013. Dostupné z: [Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review - Seizure - European Journal of Epilepsy](#).

VISSERS, L. E. L. M.; GILISSEN, C. a VELTMAN, J. A., 2016. *Genetic studies in intellectual disability and related disorders*. Online. Nature Review Genetics, vol. 17, s. 9-18. DOI: 0.1038/nrg3999. Dostupné z: [Genetic studies in intellectual disability and related disorders | Nature Reviews Genetics](#).

WESTER OXELGREN, U.; MYRELID, A.; ANNERÉN, G.; EKSTAM B.; GÖRANSSON, C. et al., 2017. *Prevalence of autism and attention-deficit-hyperactivity disorder in Down syndrome: a population-based study*. Online. Developmental Medicine a Child Neurology, vol. 59, no. 3, s. 276-283. DOI: 10.1111/dmcn.13217. Dostupné z: [Prevalence of autism and attention-deficit-hyperactivity disorder in Down syndrome: a population-based study - Oxelgren - 2017 - Developmental Medicine a Child Neurology - Wiley Online Library](#).

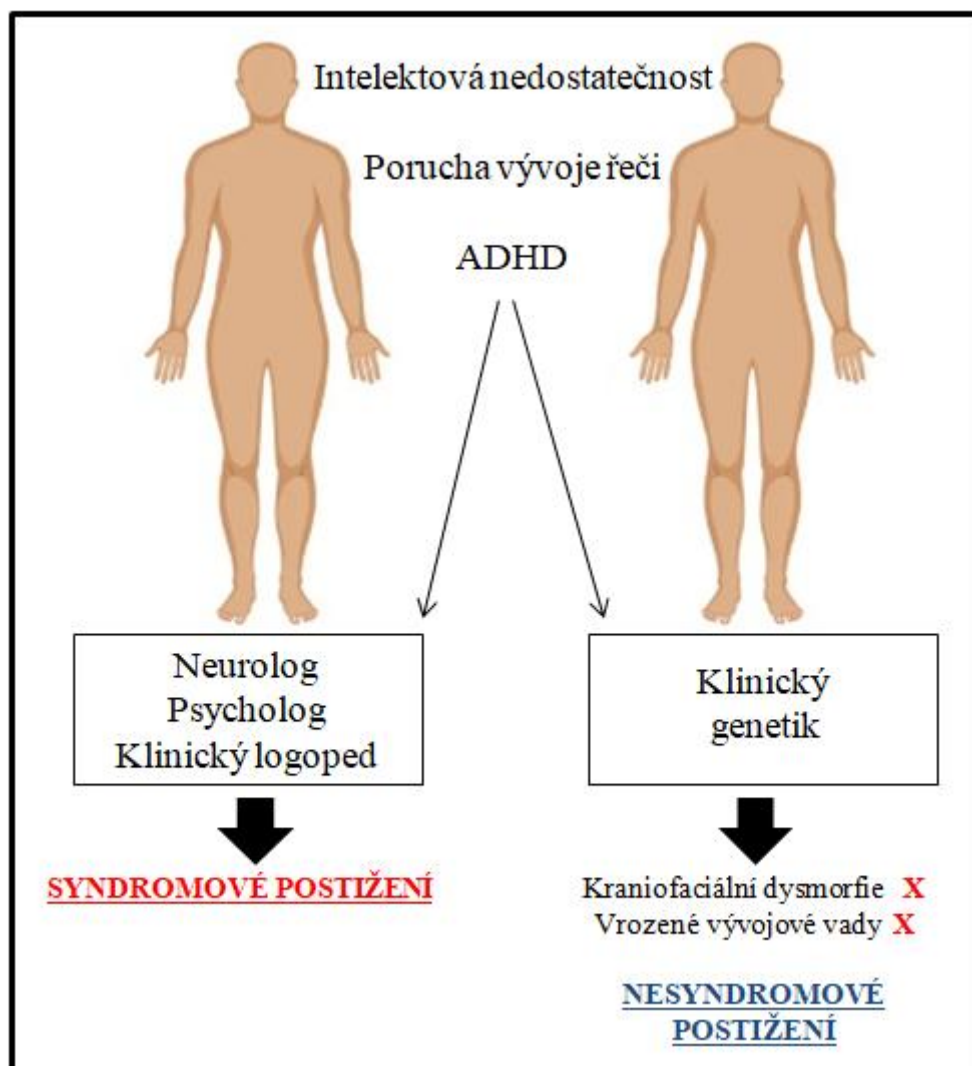
WIKIPEDIA, 2025. *Syndrome*. Online. www.wikipedia.org. Dostupné z: <https://wikipedia.org/wiki/Syndrome>. [citováno 2025-01-31].

WIŚNIEWSKA-KOWALNIK, B. a NOWAKOWSKA, B. A., 2019. *Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field*. Online. Journal of Applied Genetics, vol. 60, no. 9, s. 37-47. DOI: 10.1007/s13353-018-00480-w. Available from: [Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field | Journal of Applied Genetics](#).

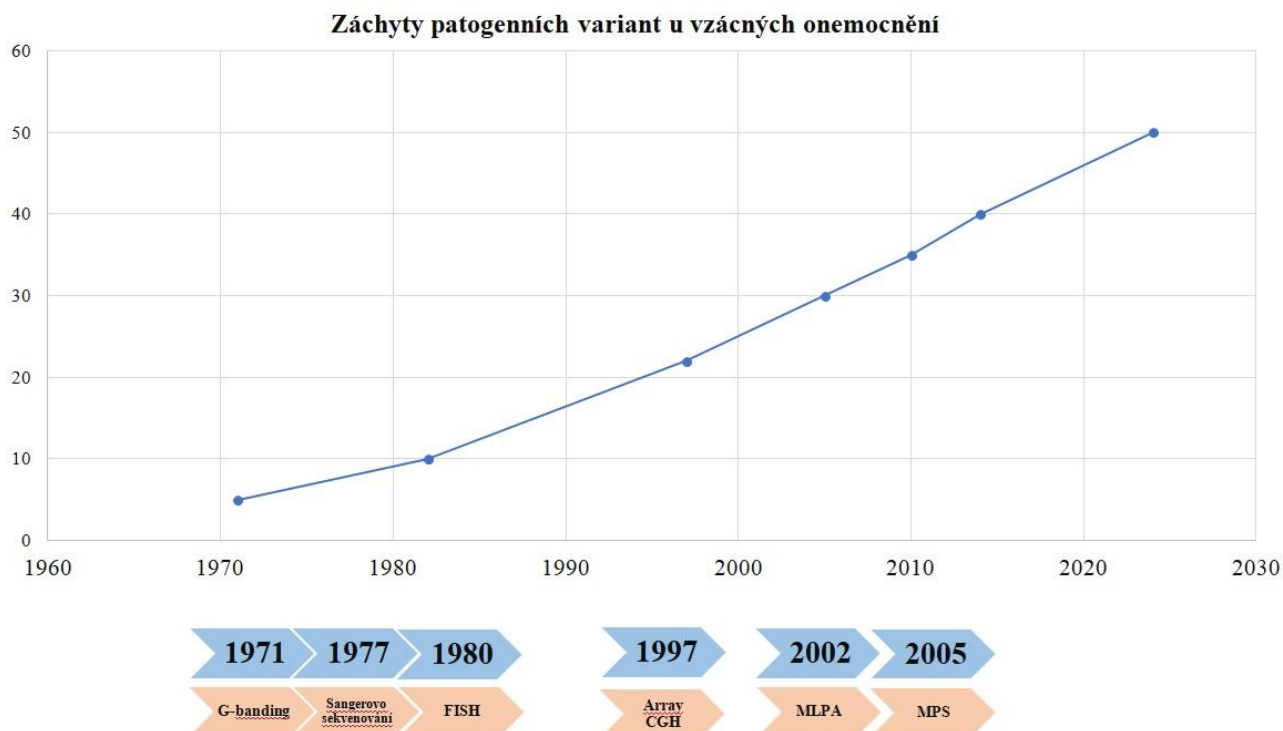
WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 11. vyd. <https://icd.who.int/>. Dostupné z: [ICD-11](#).

VŽDY CITUJTE ANGLICKÝ ORIGINÁL ČLÁNKU!

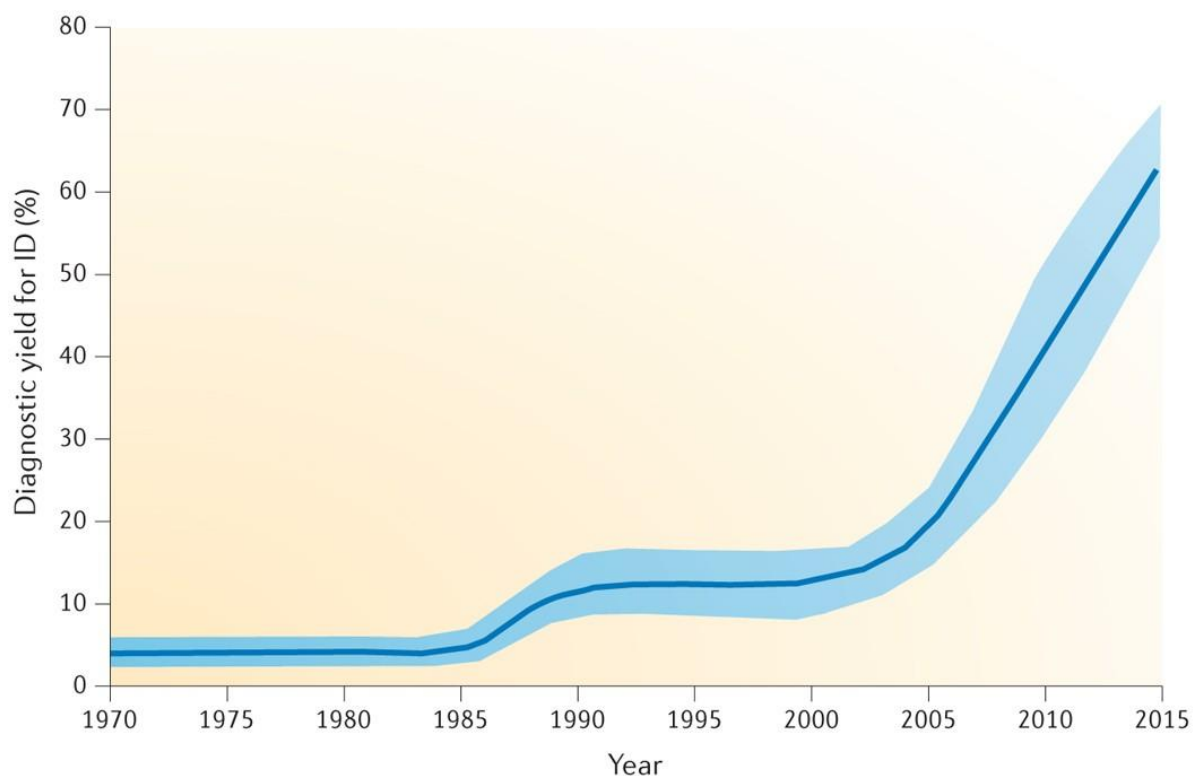
Obrázky:



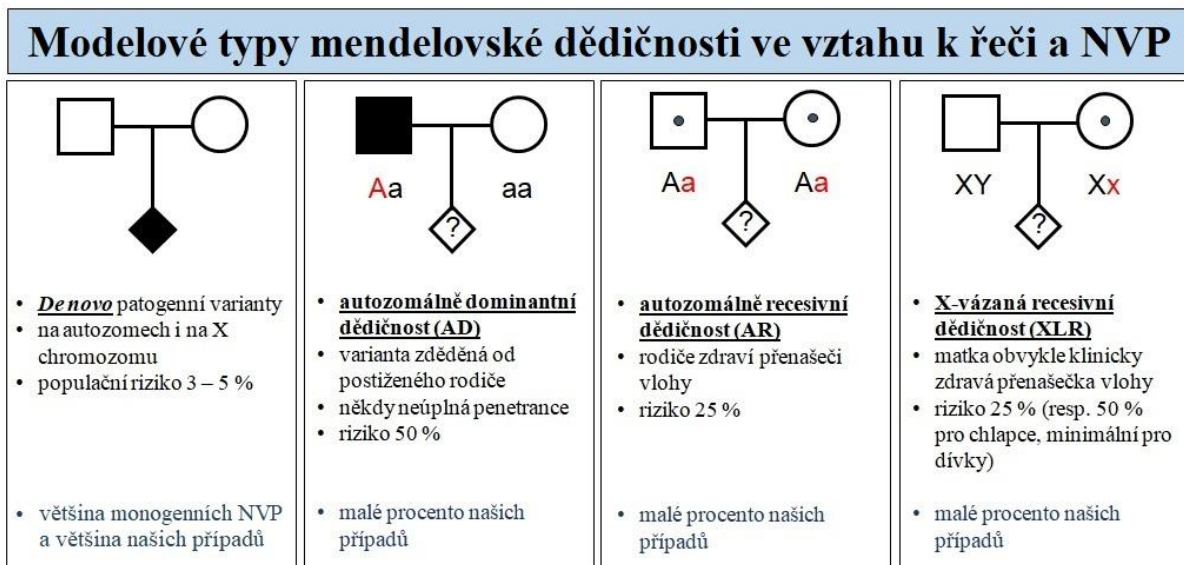
Obrázek 1: syndromové postižení z pohledu genetiků vs. ostatních specialistů. Pokud nejsou přítomny signifikantní dysmorfické rysy a vývojové vady, genetik hodnotí komplexní i NVP jako nesyndromové.



obrázek 2: vývoj metod detekce genomických variant a % objasněných případů vzácných onemocnění od roku 1970 do současnosti. FISH – fluorescenční in situ hybridizace, arrayCGH – komparativní genomová hybridizace na čipu, MLPA – Multiplex ligation-dependent probe amplification, MPS – masivně paralelní sekvenování.



obrázek 3: Vývoj poznatků o genetických příčinách NVP v čase. Převzato z Vissers et al., 2016.



obrázek 4: Modelové příklady dědičnosti NVP, zdroj ÚBLG FNM, nepublikovaná data. Červeně je značena alela nesoucí „mutaci“, černě alela „wild type“, tedy bez „mutace“.