

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO – TECHNOLOGICKÁ
Katedra biologicko-biochemických věd

**Vzácné syndromy podmíněné numerickými a strukturními aberacemi
chromozómů**

Marie Sedláčková

Bakalářská práce
2019

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Marie Sedláčková**
Osobní číslo: **C16274**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Název tématu: **Vzácné syndromy podmíněné numerickými a strukturními aberacemi chromozómů**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Vypracujte literární rešerši o vzácných syndromech podmíněných numerickými a strukturními aberacemi.
2. Definujte téma z hlediska genetického, klinického a lékařského. Charakteristika vybraných syndromů, jejich projevy, léčebné přístupy a kazuistika.
3. Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. NCBI Pubmed, ScienceDirect, Web of Science, Scopus, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury:


Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**
Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

L.S.



prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47 b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnici Univerzity Pardubice č.9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 29.6.2019

Marie Sedláčková

Poděkování:

Tímto bych ráda poděkovala své vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Lucii Stříbrné Ph.D. za ochotu, přátelský přístup a cenné rady, které mi poskytovala v průběhu psaní této práce.

ANOTACE

Tématem této práce jsou vzácné syndromy s gonosomálními a autosomálními aberacemi. První část je věnována základním pojmům genetiky a stručné charakteristice jednotlivých typů dědičnosti. V druhé části jsou již popsány jednotlivé syndromy, jejich historie, příznaky a kazuistika.

KLÍČOVÁ SLOVA

Vzácný syndrom, chromosomální aberace, autosomy, gonosomy, dědičnost

TITLE

Rare syndromes due to numerical and structural aberrations of autosomes / gonosomes

ANNOTATION

The topic of this work are rare syndromes with gonosomal and autosomal aberrations. The first part is devoted to the basic concepts of genetics and brief characteristics of each type of inheritance. The second part describes individual syndromes, their history, symptoms and case reports.

KEY WORDS

Rare syndrome, chromosomal aberrations, autosomes, gonosomes, heredity

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	9
SEZNAM TABULEK.....	10
ÚVOD	11
1 GENETIKA ČLOVĚKA.....	12
1.1 Charakteristika.....	12
1.2 Metody výzkumu	12
2 DĚDIČNOST	15
2.1 Charakteristika.....	15
2.2 Typy dědičnosti	15
2.2.1 Gonosomální typ dědičnosti.....	15
2.2.2 Autosomální typ dědičnosti.....	16
2.3 Cytogenetická vyšetření	16
3 SYNDROMY S ABERACEMI AUTOSOMŮ.....	19
3.1 Alportův syndrom.....	19
3.1.1 Kazuistika.....	21
3.2 Rettův syndrom.....	22
3.2.1 Kazuistika.....	25
3.3 Fatální familiární insomnie.....	25
3.3.1 Kazuistika.....	27
3.4 Plod Harlekýn	29
3.4.1 Kazuistika.....	30
3.5 Apertův syndrom	32
3.5.1 Kazuistika.....	33
3.6 Tay-Sachsova choroba.....	34
3.6.1 Kazuistika.....	35
4 SYNDROMY S ABERACEMI GONOSOMŮ.....	36
4.1 Wiskott Aldrichův syndrom	36
4.1.1 Kazuistika.....	37
4.2 Syndrom XXX (superfemale).....	38
4.2.1 Kazuistika.....	39
4.3 Syndromy XYY (supermale).....	40

4.3.1 Kazuistika.....	40
ZÁVĚR.....	43
Seznam zdrojů.....	44
Zdroje obrázků	52

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Rodokmen autosomální dědičnosti.....	13
Obrázek 2: Transfuzní syndrom.....	14
Obrázek 3: Mužský karyotyp	17
Obrázek 4: Metoda FISH v praxi	18
Obrázek 5: Normální stav vs. Alportův syndrom	22
Obrázek 6: Rodokmen FFI.....	28
Obrázek 7: Aplikace BTX do CNS	31
Obrázek 8: Stav kraniosynostózy	33
Obrázek 9: Dítě s WAS	37
Obrázek 10: Karyotyp ženy 47, XXX.....	39
Obrázek 11: Karyotyp muže 47, XYY	41

SEZNAM TABULEK

Tabulka č.1 - Přehled vybraných vzácných syndromů	42
---	----

ÚVOD

Vzácné nemoci (syndromy) patří mezi život ohrožující jevy. Dnes se po celém světě vyskytuje mnoho závažných onemocnění, které postihují každou pátou osobu z deseti tisíc. V současnosti je registrováno celkem osm tisíc druhů chorobných nemocí (v Evropě), což znamená, že postihují asi 8 % lidské populace (přesněji 27 až 36 milionů lidí). Z toho 80 % jsou onemocnění genetická a zbylá procenta tvoří nemoci způsobené infekcí, nádory nebo autoimunitou.

Rodiče mající dítě s chorobou jsou seznámeni s veškerou diagnostikou, je jim poskytnuta ta nejlepší péče a léky, které příznaky dané nemoci či syndromu zmírní. Výzvy, kterým čelí lékaři, kteří se starají o jedince s postižením, zahrnují získávání znalostí a zkušeností v péči o tyto pacienty a dostupnost místních odborníků a odborných pokynů. Ačkoliv je jistě zapotřebí dalšího pokroku, mezi dosavadní úspěchy patří vytváření silných skupin pro sdružování pacientů s konkrétní nemocí či syndromem, které zprostředkovaly spolupráci mezi pacientem, vědeckými komunitami, vládou a komunitami ve farmacii nebo optimální péče a výzkumu. Dalším úspěchem je obstarávání finančních prostředků na podporu výzkumu, vytvoření společenství lékařů a vědců, kteří budou spolupracovat, a obecná aktivace příslušných skupin pacientů. Mezi přetrvávající potřeby patří zdokonalené strategie detekce, šíření znalostí o optimální péči a výzkum zaměřený na prevenci, léčbu a léčbu onemocnění.

Léčba je poměrně obtížná, ale pokud se jedinci dostane té správné terapie, jeho život se tak může prodloužit a dostat lepší kvalitu. Cílem je včas a správně syndrom rozpoznat, problémy však mohou nastat díky množství příznaků vzácných nemocí, jež jsou u různých syndromů podobné, a rovněž i neznalosti o jejich klinických projevech a metodách léčby.

1 GENETIKA ČLOVĚKA

V první kapitole se budeme zabývat problematikou genetiky člověka. První subkapitola práce bude věnována obecné charakteristice tohoto vědního oboru, následující podkapitola bude prezentovat základní metody výzkumu.

1.1 Charakteristika

Věda zkoumající genetiku člověka má přesně stanovená pravidla. V jejím rámci existují různé metody a postupy, se kterými mohou genetici při svém výzkumu operovat. Je z etických důvodů vyloučené, aby byla genetika člověka zkoumána pokusným křížením (hybridizací). Studium dědičnosti člověka se tedy výrazně liší od studia dědičnosti jiných organismů, které jsou nejčastěji zkoumány právě prostřednictvím hybridizace [1].

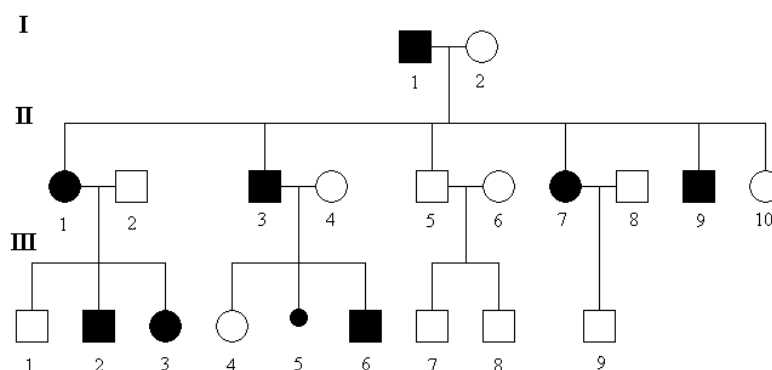
Možnosti studia jsou do jisté míry omezené. Generační doba člověka se pohybuje mezi 20–25 lety, a v dnešní době se tak vědci zabývají maximálně čtyřmi skupinami, na kterých provádějí svoje výzkumy. V dnešní době je zakázáno provádět křížení vybraných jedinců. Platí, že žádný živý tvor nesmí být využíván ke genetickým pokusům. Tento zákaz porušili němečtí nacisté v průběhu 2. světové války při provádění pokusů o vyšlechtění tzv. nordické rasy [2].

1.2 Metody výzkumu

Nejznámější metodou výzkumu v rámci genetiky člověka je metoda pozorování. Zde sledujeme, popisujeme a hodnotíme fenotypové znaky osob, které byly vybrány pomocí určitého systému. Provádí se výzkum genealogický, populační a geminologický. Tyto metody lze v mnoha případech doplnit vyšetřením mikroskopického obrazu chromozómů neboli zkoumáním lidského karyotypu. Je dokázáno, že člověk je velice složitý polyhybrid, jehož genotyp je velmi rozsáhlý (ve 23 chromozomech je umístěno více než 50 000 lokusů – místo, na kterém je jeden nebo více genů) a individuální.

Metoda genealogická (rodokmenová) vytváří rodokmeny pro několik generací. Znalost způsobu dědičnosti určité odchylky nebo onemocnění pomáhá stanovit výši rizika postižení

pro členy rodiny nebo jejich potomky. Ze souboru rodokmenů, u kterých pozorujeme dědičnost určitého znaku, lze usuzovat na způsob dědičnosti zejména kvalitativních znaků. Daný znak může být podmíněn dominantní nebo recesivní alelou nesenou buď některým z autozomů nebo pohlavním chromozomem X. Rodokmen se kreslí a zaznamenává podle určitých a všeobecně smluvených pravidel. Používáme určité symboly a znaky. Muže značíme čtverečkem, ženu pomocí kolečka. Manžele značíme čtverečkem + kolečkem, jsou vzájemně spojeny čarou, děti, které se jim narodily, spojíme sourozeneckou čarou. Děti jsou zde zobrazovány od nejstaršího po nejmladšího (nejstarší dítě kreslíme vlevo, nejmladší vpravo). V případě potratu zakreslíme malé černé kolečko. Dvojčata jsou zakreslena pomocí spojnic, které vychází z jednoho bodu. Člověka, který přenáší určitou chorobu, značíme značkou, která je z poloviny vyplněna (muž – čtverec, žena – kolečko). Osoba, která informuje o výskytu syndromů a chorob v rodině se nazývá jako proband a je zde zobrazena pomocí šipky. Příbuzní se značí dvojitou čarou. Generace jsou značeny římskými číslicemi. V rámci jedné generace značíme každého jedince arabskou číslicí, číslujeme zleva doprava (viz obrázek 1) [3].



Obrázek 1: Rodokmen autosomální dědičnosti; převzato z: Zdroj obrázků [1]

Další metodou výzkumu je metoda populační (evoluční). Zabývá se výzkumem určité populace, z čehož vyplývá, že zde neuplatníme Mendelovy zákony. Je zajímavý tím, že se zde uplatňuje přenos a rekombinace genetické informace na populační úrovni. O této metodě se poprvé zmínil Charles Darwin (1859) ve spise „O původu druhů“. Píše zde o tom, že vznik nového jedince umožňuje existence variability v populacích (mluví zde o tzv. zdroji evoluci přírodním výběrem). V této práci zde však není dostatečně podán mechanismus působení tohoto výběru. Proto tato teorie nebyla pro vývoj metody příliš důležitá. Za pravého

zakladatele je považován Mendel – zavádí zde pojmy kombinace a segregace, pomocí nichž se genotypy v potomstvu přesně od sebe oddělí [4].

Poslední metoda je geminologická (dvojčecí metoda), která zkoumá hlavně jednovaječná dvojčata. O dvojčatech platí, že jsou takřka „stejní“ – mají stejný genotyp i pohlaví. Pokud by byl nějaký rozdíl v jejich fenotypu, je to dáno proměnlivou složkou, která se nedědí. Z dřívějších výzkumů vyplynulo, že je dobré zahrnout do pokusů více skupin dvojčat, aby byly zajištěny kvalitnější výsledky. Zakladatelem této metody je Francis Galton (Angličan). Metoda však nabrala na významu až v 80. letech 20. století, poté co došlo k výzkumu několika dvojčat, která byla okamžitě po narození od sebe oddělena. Obecně jsou známy dva typy dvojčat. První skupinu představují tzv. jednovaječná (monozygotická) dvojčata. Jsou vždy stejného pohlaví (tj. mají stejný genotyp) – jejich příbuzenský koeficient je 1. V populaci představují cca 0,33 % z porodů. Druhou skupinou jsou tzv. dvojvaječná (dizygotická) dvojčata. Mohou být jak stejného, tak i různého pohlaví, proto mají různý genotyp, koeficient příbuznosti je 0,5 [5].

V lidské populaci je znám příběh dvojčat Jima a Jima Fallsovy, které osud rozdělil hned po narození. Oba dva žili v Kalifornii, kde se po několika letech potkali a zjistili, že si jsou v mnoha věcech podobní (např. stejná výška, váha, oba dva trpěli migrénou, stejný pes jménem Toy). O tyto chlapce se později začal zajímat Thomas Bouchard (student psychologie v USA), když je přivedl do své laboratoře a provedl na nich řadu testů, podle kterých se potvrdilo, že se jedná skutečně o dvojčata [6].

U dvojčat se může vyskytovat tzv. Transfuzní syndrom (TTTS – twin-to-twin transfusion syndrome). Syndrom se vyskytuje s větší četností u jednovaječných dvojčat. Je způsoben nerovnovážným tokem krve mezi oběma plody (krev tedy proudí od jednoho dvojčete ke druhému). Tento syndrom je velmi nebezpečný, neboť díky přítomnosti velkého množství krve může jedno z dětí (ve vážnějších případech obě) zemřít (viz obrázek 2) [7].



Obrázek 2: Transfuzní syndrom; převzato z: Zdroj obrázků [2]

2 DĚDIČNOST

Druhá kapitola práce bude zaměřena na téma dědičnosti. V první podkapitole budeme tento pojem stručně charakterizovat. Následující subkapitola, která je řazena na dvě podřazené kapitoly věnující se jednotlivým podřazeným pojmům, se zabývá typy dědičnosti. Nakonec budou představena jednotlivá cytogenetická vyšetření, čímž bude připravena návaznost na další kapitolu.

2.1 Charakteristika

Termín dědičnost obecně zahrnuje schopnost organismů si předávat znaky, vlohy a schopnosti z jedné generace na druhou. Tuto schopnost nám dávají geny a jejich formy, kterým říkáme alely. Dnes je známá celá řada typů dědičnosti (monogenní, polygenní a multifaktoriální dědičnost), přičemž některé z nich se vážou na pohlaví (Y-vázaná dědičnost).

2.2 Typy dědičnosti

Dědičnost můžeme rozdělit na dva typy – gonosomální a autosomální dědičnost. Následující podřazené kapitoly charakterizují každý z těchto typů.

2.2.1 Gonosomální typ dědičnosti

Gonosomální dědičnost zahrnuje veškeré znaky, které se nachází na tzv. gonosómech. Tyto gonosómy jsou navzájem odlišné a závislé na pohlaví. Jde tedy o znaky, které určují pohlaví potomka. Budoucí pohlaví plodu je dáno vzájemnou kombinací gonosómů (X a Y).

Existuje několik typů určení pohlaví. Prvním typem je typ *Drosophila*, který je charakteristickým typem určení pohlaví pro savce. Vyskytuje se u většiny živých organismů (ptáci, savci, plazi, obojživelníci). Pohlaví samice určujeme jako XX (gameta samice vždy nese chromozom X), u samce to je jako XY (samec nese buď X nebo Y chromozom). Druhou variantou je typ *Abraxas*, typicky ptačí typ určení pohlaví. Sledujeme jej je u ptáků, motýlů,

plazů, obojživelníků anebo u některých druhů ryb. Samičí pohlaví je označeno jako XY, samčí jako XX. Zde mezi nejznámější vzácné syndromy patří Klinefelterův syndrom, Syndrom XYY (supermuž), syndrom XXX (superžena) a Turnerův syndrom (45, X0). Tato onemocnění postihují ženské pohlaví dvakrát více než mužské (onemocnění však mohou být zděděná od obou rodičů).

2.2.2 Autosomální typ dědičnosti

Tento typ dědičnosti se týká znaků dědičnosti, které jsou umístěny na tzv. autosómech. Tyto typy chromozomů tvoří dvojice, které jsou shodné (homologní) a jejich přítomnost není specifická pro dané pohlaví. Každé narozené dítě s tímto typem dědičnosti má jeden pár alel, z nichž jedna je po otci, druhá je po matce. Platí, že přenos těchto alel na děti závisí na základních kombinatorických pravidlech. Tento problém vyřešil Gregor Johann Mendel, který zformuloval tři Mendelovy zákony. Zákony formulují možnosti, díky kterým se přenášejí alely z rodičů na další generace potomků.

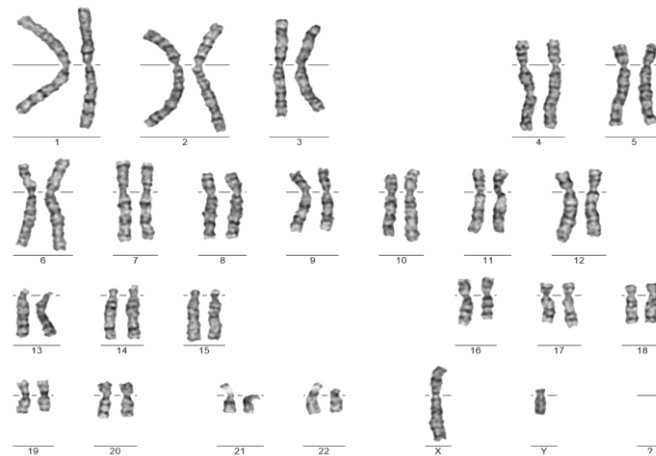
Autosomálně recesivními onemocněními jsou například Downův syndrom, Edwardsův syndrom nebo Patauův syndrom. Všechna tato onemocnění mohou postihnout obě pohlaví stejně často [8].

2.3 Cytogenetická vyšetření

Cytogenetická vyšetření jsou velmi důležitá pro posouzení diagnózy, použití vhodných léků a následnou reakci organismu na ně. Typické poruchy chromosomů úzce souvisí s některými typy nádorů a jejich analýza může být využita při rozpoznání subpopulací, které budou s největší pravděpodobností čerpat ze specifických postupů léčby. Obor, který se tímto zabývá, se nazývá cytogenetika, zabývá se studiem lidského karyotypu. Mužský karyotyp se označuje jako 46, XY (viz obrázek 3) a ženský je 46, XX.

Karyotypizace je základním testem pro diagnostiku myeloidních malignit. Dokáže analyzovat kompletní sadu chromozómů. Pro tuto metodu jsou nejvhodnější chromozómy ve fázi metafáze, kdy je možné velmi dobře analyzovat např. buňky kostní dřeně nebo periferní krevní buňky. Míra úspěšných karyotypů vzorků se pohybuje okolo 90 %. Pro provedení musí být dodrženy určité podmínky, jako je určitá doba od odběru po zpracování vzorků, objem a

celkový počet jaderných buněk a mnoha dalších podmínek, které jsou důležité pro vytvoření karyotypu. V případě použití malých nebo nekvalitních vzorků může být dělení nedokonalé, a pokud je takových vzorků mnoho, může dojít k selhání karyotypizace a výsledky tak mohou být negativní. Valná většina těchto buněk pak nejsou schopna dělení a jejich přítomnost způsobuje inhibici zbývajících buněk, které jsou schopné dělení [9].



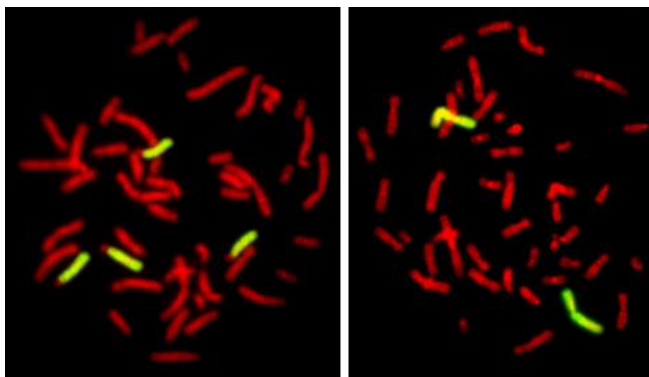
Obrázek 3: Mužský karyotyp; převzato z: Zdroj obrázků [3]

Lidské chromozómy se nejčastěji vyšetřují u krevních buněk (lymfocyty, leukocyty), kostní dřeně, kůže, vaziva nebo amnia (plodové vody). Poté jsou řazeny podle velikosti, délky a polohy centromery. Je známo 7 skupin chromozomů A–G, které se značí od 1–22 pohlavní chromozómy se označují čísly X a Y.

Mezi nejčastější vyšetřovací metody patří metoda proužkovací. Jejich principem je odstranit bílkoviny díky přítomnosti enzymů a následně obarvení fluorescenčními nebo jinými barvivy. Jednotlivé chromozómy jsou pak v jednotlivých částech různě zbarvené. Proto je tato metoda považována za spolehlivou, při níž lze jednoduše poznat jednotlivé lidské chromozómy a jejich změny ve stavbě a počtu. Nejčastější používané barvivo je roztok podle Giemsy – Romanovského (barvivo trypsin), pak DAPI (barvení preparátů) nebo TRIC (tetramethylrdoamin). Významné je i G a C – pruhování.

Další vyšetřovací metodou je metoda FISH (fluorescence in situ hybridization). Tato metoda používá DNA sondy označené fluorescenčním barvivem k následnému odhalení určitých částí DNA. Sondy se pak uchyťí na buněčný materiál (chromozómy ve stádiu mitózy – období metafáze, prometáfáze a interfáze jádra). Sondy, které se zde zachytí, mohou být tří typů – lokus specifické sondy, centromerické (satelitní) sondy nebo celochromózové (malovací) sondy. Tato metoda je považována za jednu z nejlepších a je v oblasti genetiky

nejvíce používaná. Z hlediska diagnostiky je brána jako hlavní technika při detekci nemocných nebo maligních buněk, u nichž se vyskytují chromozomové přesmyky nebo aberace genů. Od doby svého vývoje proběhla různá technická vylepšení, např. snadnější připojení sond. V praxi se využívá i pro stanovení molekulárních vlastností bakterie *Campylobacter fetus* (viz obrázek 4).



Obrázek 4: Metoda FISH v praxi; převzato z: Zdroj obrázků [4]

U vad, které jsou způsobeny odchylkami chromozomů, je léčba málo úspěšná a nepostihne tak důvod onemocnění. Genetická prevence je nedílnou součástí prognózy [10, 11].

3 SYNDROMY S ABERACEMI AUTOSOMŮ

Tato kapitola pojednává o syndromech s autosomálními aberacemi. V následujících subkapitolách budou shrnuty nejznámější vzácné choroby tohoto typu.

3.1 Alportův syndrom

Alportův syndrom je dědičná choroba, jejímž následkem je ztráta funkce ledvin, projevuje se i nedoslýchavost a porucha zraku. Jedná se o dědičně autosomální (recesivní – z 20% i dominantní – 15 %, X – vázaná – 80 %) chorobu (AR), která byla způsobena abnormalitou genů pro alfa 5 řetězec kolagenu IV (COL4), který se nachází v glomerulární a kochleární bazální membráně. U lidí s autosomálně recesivní chorobou je větší riziko ERSD ve věku 30. let. Existuje šest forem COL4, které jsou kódovány šesti geny (COL4A1 – COL4A6), konstruují strukturu trojitě šroubovice (v ní kombinace tří řetězců) a jsou variabilně umístěny v bazálních membránách (COL4A3 – COL4A5) a v kůži (COL4A5 – COL4A6). Autosomálně dominantní a autosomálně recesivní typ je způsoben abnormalitou COL4A3 a COL4A5 a X – vázaná choroba je způsobena poruchou COL4A5. Účinky genotypu COL4A5 na věk nepozorujeme u žen (u typu X – vázané choroby). V řetězcích mezi těmito geny může dojít k mutacím, což způsobí dysfunkci bazální membrány ledvin (viz obrázek 5) [12, 13, 14].

První zmínky o tomto syndromu pocházejí z roku 1927. Anglický doktor Cecil Alport zveřejnil článek v časopise, ve kterém promluvil o svých výzkumech u několika generací rodin, které trpěli tím, co dřívější lékaři označovali odborným názvem za „dědičnou vrozenou nefritidu. Kromě něj se případem zabýval i Dr. Williamson, který navrhl, aby se onemocnění pojmenovalo podle Alporta, neboť tento pán jako první popsal jednotlivé znaky. Název je používán od roku 1972. Dnes je však tento syndrom pořád studován a trvají i snahy o objevení nové metody léčby této choroby [15].

Jeden z hlavních příznaků tohoto syndromu je postižení ledvin. Zpočátku se neobjevují žádné náznaky poškození. V průběhu času, kdy jsou glomeruly stále více ničeny, dochází ke ztrátě funkce ledvin a vytváření odpadních produktů a tekutin v těle. Později tento stav může přejít až k závěrečné fázi renálního onemocnění (ESRD), což je většinou z důvodu

nesprávné nebo nedostatečné léčby. Alportův syndrom se také vyznačuje ztrátou sluchu. U mužů je tento příznak častější než u žen (především v raném dospívání nebo pozdním dětství). Vyskytuje se obvykle už před selháním ledvin.

Posledním příznakem je ztráta zraku. Čočka má abnormální tvar, který právě vede k pomalé ztrátě vidění. Může se objevit i zničení rohovky, abnormální zbarvení sítnice (retinopatie). Tyto příznaky nezpůsobují problémy se zrakem, ale spíše pomáhají diagnostikovat tento syndrom [16].

V současné době není potvrzena správná léčba tohoto syndromu. Lékaři zatím studovali toto onemocnění na zvířecích modelech (myši). Bylo nalezeno a potvrzeno zatím několik léčebných metod, jejichž cílem je především kontrola stavu a léčba symptomů. U ledvinných onemocnění se uplatňuje zejména rutinní léčba hypertenze a transplantace ledvin po jejich selhání (ESRD). Avšak dárci, kteří se rozhodnou darovat ledvinu musí být podrobena řadou testů, aby se zabránilo nefrektomii. V případě zraku je nutná ochrana rohovky

před malým traumatem, zvláště u pacientů s erozí rohovky. Sluchové ústrojí je dobré chránit před hlasitými zvuky. Lékaři doporučují užívat léky, které snižují poškození ledvin, stravu s omezením soli, dodržovat pitný režim a užívání draslíku. Pomoc může poskytnout i genetické poradenství, neboť se jedná o dědičnou chorobu. Toto onemocnění se vyskytuje u 1 z 5000 lidí, každým rokem přibude 0,5 % dospělých (postihne je ERSD) a 13 % dětí [16, 17].

Na základě popsáných příznaků bylo popsáno několik terapeutických přístupů u zvířecích modelů. Nejvíce úspěšná byla inhibice angiotensin konvertujícího systému (ACE), který snižuje především krevní tlak a proteinurii. Tyto studia byly úspěšně zejména u myších modelů a byly praktikovány i na člověka s tím, že u nich byl podáván Rampiril (léčebný přípravek), který patří do skupiny léků nazývaných ACE inhibitory. Užívání těchto léků prodlužuje dobu od vzniku proteinurie a potřebu dialýzy nebo transplantace, avšak to není zcela správný lék na léčbu AS. Myšlenku úspěšné léčby ACE léky podporuje zjištění u myši (na nich byla studia provedena), že genový knockout Albuminu prodlužuje životnost o 64 % pravděpodobně snížením poškození parenchymu ledvin způsobeného albuminem. Ačkoli není možné odstranit albumin u pacientů trpících AS, cílení signálních drah aktivovaných absorpcí filtrovaného albuminu by mohlo být úspěšným terapeutickým přístupem.

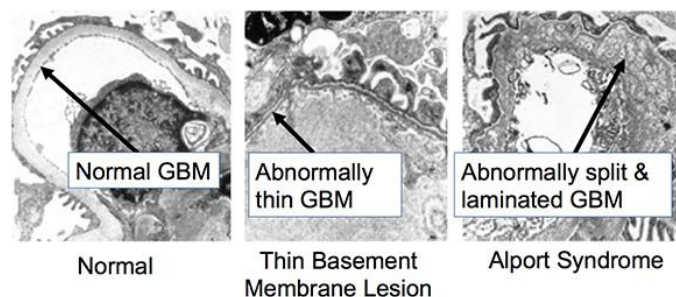
Dalším cílem terapeutických přístupů byla glomeruloskleróza (narušení funkce ledvinných glomerulů), která je řízena podocyty a pravděpodobná tubulointersticiální nefritida (fibróza), která nakonec zničí funkci ledvin. Fibrózu podporuje růstový faktor β .

Zjištění, že AS je způsoben stresem podocytů, nejspíše v důsledku špatné skladby kolagenových řetězců (mutované) nebo seskupením řetězců vedlo k hlubšímu výzkumu. Kmenové buňky plodové vody prokázaly u myši (použité jako model) oddálení progresu renální fibrózy prostřednictvím parakrinní nebo endokrinní modulace exprese profibrotického cytokinu a vzrůstu makrofágů. Tyto inovativní přístupy mohou být účinné nástroje pro zpomalení šíření selhání ledvin [18].

3.1.1 Kazuistika

Případ popisuje 28 členů rodiny z Kazachstánu. Probandem je zde 20letý chlapec, kterému byla diagnostikována hematurie. Další vyšetření také ukázala známky proteinurie a makrohematurie (analýza moči). Výsledky z laboratoře prokázaly renální selhání, které se projevilo sníženou hladinou draslíku, kreatininu a močoviny a také zvýšenou rychlostí glomerulární filtrace v krvi. Obě ledviny byly zmenšené, bylo přítomné závažné poškození sluchu a zraku.

Postižený jedinec měl i sestru, která měla stejné zdravotní problémy. Jeho matka měla ve 40. letech chronické onemocnění ledvin v konečném stádiu. Sluch i zrak byly v normě. Tři strýcové trpěli konečným stádiem renálního onemocnění a později zemřeli. Ani jeden z nich neslyšel. Starší bratr, který zemřel na chronické selhání ledvin za 32 let, má čtyři dcery. Dvě dcery měly také hematurii bez ztráty sluchu a zhoršené funkce ledvin. Ostatní byly zdravé. Matka jedince má čtyři sestry. U dvou z nich byla diagnostikována hematurie a poruchy funkce ledvin byla diagnostikována u nejstarší (51 let) a nejmladší (36 let). Obě slyšely dobře. Dědeček přenašeče (71 let) a babička (71 let) nemají normální onemocnění ledvin, sluchu a zraku. Analýza rodokmenů ukázala, že matka probanda měla konečné stadium renálního onemocnění (ESRD). Na základě těchto údajů byla rozpoznána X-vázaná forma dědičnosti AS. Je známo, že X-vázaný AS (XLAS) je způsoben mutacemi v COL4A5 [19].



Obrázek 5: Normální stav vs. Alportův syndrom; převzato z: Zdroj obrázků [5]

3.2 Rettův syndrom

Rettův syndrom je choroba, která se projevuje ztrátou růstu, změny v tělesném složení, výživě a může vést až k podvýživě. Obecně se jedná o onemocnění vázané na X – chromozóm, vyskytuje se více u dívek (cca 2/3 celkové populace). Tento druh onemocnění je po Downově syndromu a syndromu fragilního X třetí nejčastější příčinou těžké mentální retardace. Je to syndrom podmíněný aberací autozomů [20].

Hlavní příčinou je přítomnost genu MECP2 (gen proteinový), jehož funkce není správná v polovině pacientových buněk v důsledku inaktivace X. Vědci se domnívají, že to vede k nevhodné komunikaci mezi MECP2 pozitivními a MECP2-negativními buňkami v mozku a fenotypem Rettova syndromu. Skutečnost, že mutace genu MECP2 je skutečně příčinou Rettova syndromu potvrdila řada laboratoří (rok 1999) a současně byl diagnostikován tento syndrom u 70–90 % zkoumaných dívek [21].

První znaky Rettova syndromu byly popsány v roce 1966 panem Andreasem Rettem, což byl univerzitní dětský lékař z Vienny. V Německu začal sledovat 31 dívek, u kterých se projevovaly určité znaky mentality už od raného dětství, např. prováděly velmi zvláštní stereotypní pohyby rukou (stále je zvedaly, mávaly na ostatní). Rett po několika vyšetření zjistil, že se jedná o motorickou apraxii. V roce 1977 napsal kapitolu o tomto stavu, který měl bohužel klamný nadpis – hyperamonemie. Informace se rozšířily všude (vyjma Rakousko a Německo), avšak ne ke všem dětským lékařům, takže pokud k nim přišlo dítě s příznaky RS, nedokázali rozpoznat, o č se jedná.

Dalším významným odborníkem ve vztahu k tomuto onemocnění je Ishikawa, který v roce 1978 se svými kolegy popsal tři dívky, které jevíly typické příznaky RS. V novinách se pak podepsal jako „Rett“. Ovšem i tento článek zůstal nepovšimnut.

Rozpoznání syndromu rostlo pomalu až do roku 1983, kdy byla v Anglii hlášena série 35. pacientů z několika zemí. V roce 1987 se počet známých případů zvýšil na více než 1250 ve světě, byla založena Mezinárodní asociace Rettových syndromů a pravidelně se konaly mezinárodní konference o tomto syndromu. Ačkoliv byl vyvinut vývojový stagingový systém, stále zůstává mnoho otázek týkajících se průběhu onemocnění. Rettův syndrom představuje výzvu pro lékaře, terapeuty, psychology, pedagogy a rodiny, které se účastní postižených pacientů, stejně jako pro výzkumníky vyšetřující tento syndrom [22].

Příznaků existuje celá řada, zde jsou uvedeny jen ty nejhlavnější. Jako nejčastější příčina se uvádí porucha motoriky. To znamená, že postižený může mít dyspraxii (neschopnost používat ruce k práci), stereotypní pohyby rukou (mytí, tleskání, žvýkání). Tyto projevy jsou v období spánku přerušeny, ve dne se opět vyskytují.

Uvedla jsem, že nemocí trpí spíše děvčata. Ta mohou mít problémy s chozením (toporná chůze, bývá s očkami, není udržená rovnováha), může nastat i neschopnost chodit. Objevují se také poruchy inteligence a sociálních interakcí. Dívky s RTT špatně mluví, koktají nebo se „zadržávají“. Je u nich diagnostikována středně těžká až těžká mentální retardace. Vyskytuje se u nich i porucha myšlení, učení, porozumění řeči druhým lidem. Z hlediska sociální komunikace dívky projevují chování podobné autistům. Je to však pouze dočasné, později (v dospělém věku) tyto symptomy vymizí. Objevuje se i porucha spánku. Dívky se často ve spánku probouzí nebo křičí ze spaní, pláčou či se smějí. U některých dívek může nastávat epileptický záchvat, který může být různého původu a druhu [23].

I když je tento syndrom velice závažný, a to jak po fyzické, tak i psychické stránce, přesto i s ním děti mohou navštěvovat školu. Navštěvují speciální školy, kde se jako intaktní děti učí číst, psát i počítat, avšak o něco pomalejším tempem. Přesto v některých výzkumech učitele podotýkají, že tyto děti by měly trávit čas a vzdělávat se se svými vrstevníky. Poté co bylo toto přání u některých dětí splněno a tyto děti byly umístěny se svými vrstevníky, přišlo se na to, že děti jsou v prostředí klidné a sebejisté (přišli na to Lewis a Wilson, zabývali se RTT). Rovněž Hunter tvrdil, že by se děti s Rettovým syndromem měly integrovat do zařízení s intaktními dětmi. Z rozhovorů s rodiči poté vyplynulo, že se zde děti cítí více sebejisté, mají větší motivaci se učit, neboť cítí, že do prostředí zdravých dětí plným právem patří. V dnešní době jsou tyto děti spíše integrovány do speciálních škol, kde mají svůj individuální studijní plán a jsou jim poskytovány různé terapie (rehabilitace, canisterapie, muzikoterapie) [24].

Zatím nebyla nalezena správná léčba pro tento syndrom. Nejúčinnější jsou terapie (např. muzikoterapie, hydroterapie, terapie řeči). Lékaři doporučují užívat i některé léky, díky

nimž se může zlepšit zdravotní stav jedince, ne však vyléčit syndrom (např. snížení dýchacích problémů, kontrola epilepsie, zmírnění zažívacích potíží a zácpy).

Jak již bylo uvedeno, pro zlepšení příznaků je vhodné léčit cestou terapie. Mezi nejznámější a nejvíce používanou patří muzikoterapie. Výsledkem bývá zlepšení mluveného projevu, verbální a neverbální komunikačních dovedností (verbální i neverbální) a sociální interakce pro pacienty RTT. Kromě toho dochází i ke zlepšení funkce rukou, dýchání a očního kontaktu. Hudební terapie také zmírňuje výskyt epileptických záchvatů. V závěru všech cvičení dochází také ke zmírnění stresu všech zúčastněných. Může to tak pomoci poskytovatelům zdravotní péče iniciovat strategie včasné intervence, které mohou zmírnit stres u rodičů a snížit i deprese. Samotná hodina této terapie se obvykle skládá z pěti částí, mezi ně patří úvodní píseň, podněty hudebních prvků (tj. rytmus, tempo, hřiště a intervaly) pro hudební smyslovou orientaci a vnímání; improvizace pro hudební pozornost; šepot/relaxace a uzavření [25].

3.2.1 Kazuistika

Případ se zabývá pětiletou dívkou, které měla v době podezření fenotyp, který je shodný s tím pro Rettův syndrom. Pacientka také vykazovala autistické chování, poruchy psychomotoriky, těžkou mentální retardaci, poruchy komunikace a řečových dovedností a stereotypní pohyby rukou. Biologičtí rodiče dívky jsou zdraví. Pacientka byla zařazena do vyšetřování syndromů Prader Willi-Angelman (PWA) jako součást souhlasných diagnostických služeb. Vzorky DNA pacienta a obou biologických rodičů byly získány izolací z periferní krve s použitím soupravy QIAamp DNA Midi (Qiagen, Hidden, Německo) podle protokolu dodavatele. Poté byli podrobeni genetickým testům. Výsledkem testů byly normální hodnoty u rodičů, u dívky byl nalezen fenotyp, který nese vzácnou mutaci genu MECP2. Tato nonsense mutace (bodová mutace, při které vzniká z jiného kodonu kodon terminační) vytváří předčasný stop kodon, který následně vede ke zkrácení proteinů. Tato mutace je velmi vzácná a v literatuře byla jednou publikována v rozsáhlé studii, která zkoumala korelaci genotypu RS s fenotypem. Přítomnost této mutace v její plné ne-mozaikové formě byla zjištěna u již zmiňované pacientky s klasickým fenotypem RS. V minulosti však nebyly popsány ženské MECP2 mozaikové mutace. Muži nesoucí kauzativní mutace MECP2 ve formě mozaiky mají typickou nebo mírně atypickou RS, která je mírnější než u mužů, u kterých se mutace projevila naplno, a posléze zemřeli. Extrapolace na ženské mozaice by teoreticky očekávala mírný RS nebo stav téměř asymptomatického nosiče. V tomto případě, i přes velmi nízkou úroveň mozaiky (~ 25 %), pacient vykazoval plné spektrum fenotypu Rettova syndromu, včetně některých klíčových klinických znaků (autismus, mentální zaostalost) [26].

3.3 Fatální familiární insomnie

Fatální familiární insomnie (smrtelná rodinná nespavost) je autosomálně dominantní dědičné onemocnění, které je způsobeno mutací D178N v genu virového proteinu doprovázená přítomností AK methioninu v polymorfním místě kodonu 129 na mutované alele. Tento syndrom z části poškozuje i mozek a člověk brzy umírá. Objevuje se většinou u starších lidí (věk 50 let), přičemž většina případů se objevuje mezi 20. – 61. rokem.

Z klinického hlediska jsou známá čtyři stádia FFI, které se dělí podle závažnosti onemocnění. V první fázi člověk trpí nespavostí, je podrážděný, horší se mu schopnost vidět a v noci se často potí nebo má halucinace. Ve druhé fázi se dotyčnému horší paměť (díky nevyspalosti) a dochází k orgánové autonomii (omezený pohyb, hubnutí, atd.). A v konečné fázi je už nemocný upoután na lůžko, neschopen pohybu, objevuje se demence. V této fázi už člověk po několika dnech umírá [27, 28].

Hlavní příčinou tohoto smrtelného onemocnění jsou priony, což jsou makromolekuly specifických bílkovin, které způsobují smrt. Jsou přítomné v lidském mozku. Mohou způsobit různá smrtelná onemocnění (nemoc šílených krav, Creutzfeldt-Jakobova nemoc) [29].

O historii FFI se zmínil D. T. Max ve své knize „Rodina, která nemohla spát“. V ní je zaznamenána celá historie tohoto onemocnění v italské rodině, která žila v Benátkách. Jedná se o nejčastější zaznamenané ztráty FFI, které začaly v roce 1765. Tento syndrom si v minulosti vyžádal mnoho obětí. V 80. letech pacient jménem Silvano onemocněl touto chorobou a později i jeho dvě sestry. Když viděl, že postupně touto chorobou trpí více a více lidí, rozhodl se hledat příčiny a odpovědi. Na začátku 90. let byla FFI považována za vzácné genetické onemocnění mozku [30].

První příznaky jsou nespecifické, řadíme mezi ně astenii, únavu, depresi, nervozitu, pocit úzkosti. Jako nejčastější příznak se u lidí trpících FFI objevila nespavost. Člověk pocítí hlubokou únavu, avšak když ulehne do postele, spánek stále nepřichází. Tato nespavost je provázena i nadměrným pocením, halucinacemi a může dojít i k poruchám vidění (pacient může vidět dvojitě nebo nedohlédne dobře na dálku). Avšak pokud pacient nevykazuje nějaké změny v chování, tak nespavost může zůstat bez povšimnutí. Pacienti často přisuzují nespavost úzkosti a stresu. Jedinci nemohou usnout, i když jsou unavení nebo v předchozích nocích špatně spali. Nespavost doprovází i pohyby končetin, podivné vokalizace a může se objevit i zástava dechu (apnoe). Takový spánek je známý jako *agrypnia excitata* [31].

Ve dne je běžná necitlivost doprovázena gestikulací. Postupně se zhoršuje paměť, myšlení i porucha pozornosti. Objevuje se vysoký krevní tlak, pacient neudrží rovnováhu, můžou se objevit i stavy omdlávání. Může dojít k úbytku tělesné váhy. Nastávají svalové bolesti, objevují se záškuby, dokonce dochází k poruchám řeči. Člověk může trpět REM – halucinózou, což znamená, že sní při vědomí. U některých lidí se mohou objevit psychiatrické poruchy. Přes veškeré tyto příznaky je sociální chování v normě. Později už dochází ke ztrátě sociálních zájmů, nemožnosti pohybu. Člověk nakonec zemře. Léčba tohoto syndromu

neexistuje. Jedná se o nevy léčitelnou chorobu. Pacienti po několika měsících prodělání nemoci umírají [32, 33].

3.3.1 Kazuistika

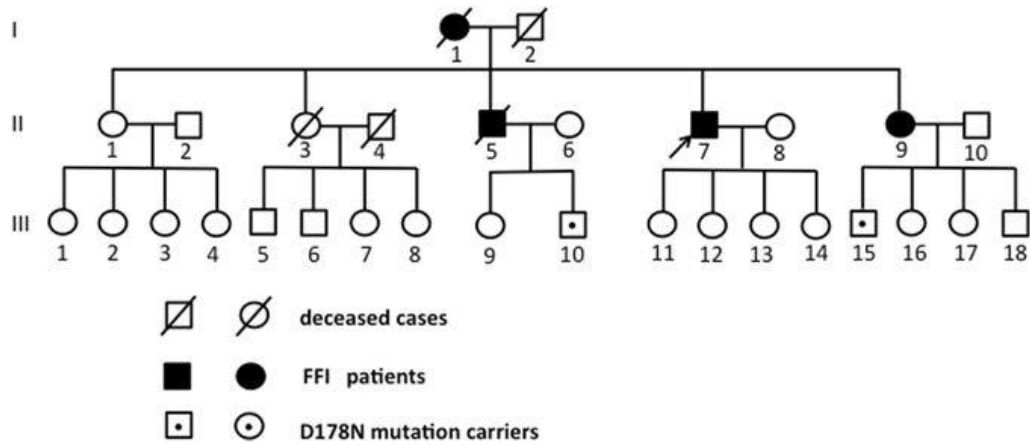
Tato nemoc byla zaznamenána v letech 2006–2010 u deseti pacientů z Číny. Konečná diagnóza byla provedena v CNSCS (mezinárodní organizace v USA). První dva hlášené případy jsou strýc a jeho neteř Henan a zbývajících osm případů je bez příbuzenského vztahu. Jednalo se o pět mužů a tři ženy. Věková rozmezí u těchto případů byla 38 let (19 – 55 let). Co se týče povolání, byli to učitelé, zemědělci, pracovníci nebo úředníci (viz obrázek 6).

Co se týče poruch, nejčastěji se u subjektů objevovala nespavost (5 z 10 případů), poruchy zraku (3 případy), objevily se dokonce závratě a anorexie (1 z 10 případů). Některé lidi trápily psychologické projevy (úzkost, stres). S postupujícím onemocněním se nakonec u všech případů objevily poruchy spánku a přetrvávaly v průběhu celého klinického cyklu. Byla také zaznamenána ztráta paměti (8 případů) a porucha motoriky (9/10). Objevila se i hypertenze a hraniční hypertenze (2/10) – diastolický tlak byl nad 90 mm/Hg. Všichni pacienti v samém závěru nemoci vykazovali neschopnost pohybu a úbytek na váze. Nemoc trvala 7–30 měsíců (8/10) 7–10 měsíců (2/10).

Byly provedeny klinické studie, kde odborníci odhalili jasnou rodinnou anamnézu u osmi zkoumaných, včetně prvních dvou případů, které již byly popsány. Případ 3 byl muž, 53 let, farmář. Jeho otec zemřel ve věku 80 let na následek kardiovaskulárního onemocnění. Jeho matka měla 86 let a byla zdravá. Syn tohoto muže (30 let) je také zdravý. Případ 9 je muž, 70 let, který už zemřel, jeho matka je stále naživu. Měl i sestru, která vykazovala podobné příznaky, jako měl pacient od 47 let. Stěžovala si na nespavost, měla demenci a křeče. V 10. případě se opět jedná o muže, který měl podobné klinické projevy a zemřel z neznámých důvodů (lékaři nezjistili, co mu přesně bylo). Rodinní příslušníci případu 4 a případu 8 popírali nebo si nepamatovali, zda mají podobné neurologické onemocnění.

Poté bylo odebráno pár vzorků krve od rodinných příslušníků některých pacientů. Jedenáct rodinných příslušníků případu 7 bylo podrobena screeningu na PRNP. Mutace D178N byly pozorovány u jeho druhého staršího bratra a syna tohoto bratra, který byl stále zdravý. Zbytek rodiny pacientů odmítl genetickou analýzu. Testování bylo podrobena i pět rodinných příslušníků případu 5, včetně rodičů pacientů, jejího strýce a matky. Její matka

měla mutaci D178N s M129M, ale celkově byla zdravá. Třináct vzorků krve bylo odebráno od rodinných příslušníků a příbuzných případu 6. Jeho matka obsahovala mutaci D178N, ale je stále naživu, a jeho otec a bratři byli zdraví. Žádná taková mutace nebyla zjištěna u ostatních příbuzných, včetně matky a strýců [34].



Obrázek 6: Rodokmen FFI; převzato z: Zdroj obrázků [6]

3.4 Plod Harlekýn

Plod Harlekýn je autosomálně recesivní choroba, která se vyznačuje především poškozením kožního systému. Název je odvozen od šatů, které nosil harlekýnský klaun, na nichž byly diamanty podobné plakům na kůži miminek. Jinak ji také lze nazvat „*ichthyosis congenita*“ nebo „*keratosis diffusa foetalis*“. Jedná se o nejtěžší formu kožních onemocnění. Nejčastěji se vyskytuje u novorozenců, kteří na tuto nemoc i umírají.

Jako nejčastější příčina bývá označována mutace genu ABCA12, umístěného na 2. chromozómu (q rameno). Jestliže tento gen v genotypové výbavě u dětí chybí, pak nastává mnoho komplikací s vývojem pokožky, a to jak v prenatální, tak i v postnatálním vývoji. Zde zmíněný gen ABCA12 má na starost správný přenos lipidů do buněk. Pokud je tato funkce přerušena, dochází ke vzniku kožních chorob [35, 36].

První zmínky o tomto syndromu se objevily v roce 1750, kdy Oliver Hart uviděl dítě, které vypadalo jinak než jakýkoli novorozenec. Podle jeho popisu mělo dítě suchou a tvrdou kůži, v některých částech byla dokonce roztržená. Jeho ústa byla velká a otevřená. Neměl žádný nos, nýbrž jen dva otvory, kde měl být nos. Neměl ani uši. Dítě prý zemřelo do dvou dnů. Později bylo nalezeno více takových případů. Tato nemoc se dostala do světa v roce 1980 [37].

V minulosti novorozenec postižený HI zemřel během dvou dnů po narození. Příčinou mohl být problém s kmením, bakteriální infekce nebo potíže s dýcháním. S pokrokem medicíny více dětí přežilo díky široké dostupnosti léčby. U jedinců, kteří přežili, se vyskytují příznaky, které jsou podobné nebulóznímu vrozenému erythrodermu (NBCIE). Pokožka je stále v nebezpečí, dochází ke ztrátě transepidermální vody, je snížena odolnost vůči teplu nebo je zde nebezpečí snadného napadení kůže sekundární infekcí [38].

Lidé trpící tímto syndromem mají špatně vyvinuté sluchové a zrakové ústrojí (někdy tyto orgány i chybí). Oční víčka bývají otevřena dovnitř, takže oči jsou náchylné k traumatu a infekcím. Když se děti narodí, tak často krvácejí. Jejich rty připomínají klaunův úsměv. Mívají oteklé nohy i ruce a novorozenec s nimi moc nemůže pohybovat. Je zde prokázána také větší náchylnost k hypertemii (náchylnost ke změnám teploty, mají silnou pokožku, díky níž dochází k přehřátí organismu). Často mívají potíže i s dýcháním, opět díky jejich silné pokožce. Hrudní koš se nemůže smršťovat a roztahovat. U kojenců může dojít k zástavě

dýchání (hypoventilace). Velkým problémem bývá i dehydratace, neboť kůže špatně zadržuje vodu [38, 39].

Způsobů léčby HI není mnoho. Jedinou možností je terapie, která podporuje zlepšení příznaků a je účinná především u dětí. Musí být provedena ve vlhkém prostředí, za stálého sledování příjmu tekutin a změkčovadel. Šance na přežití novorozence byla vždy malá, ale posledních 5 let bylo zaznamenáno několik úspěšných léčeb. U dětí, kterým terapie nepomohla, měly většinou vážné problémy, kterými jsou hlavně prasklá kůže, problémy s příjmem potravy a dýcháním nebo distální gangréna. Obecně je HI autosomální choroba, kterou lze terapeuticky léčit pomocí retinoidů (léky) v novorozeneckém období. Aplikace tohoto léčiva byla poprvé vyzkoušena v roce 1945. Díky ní se nemocní zbavili hrubě zesílené kůže. Později vědci uvedly, že celková míra přežití je 56 % mezi 10. měsícem – 25. rokem. Ostatní (44 %) umřeli už ve 3. měsíci života z důvodu sepse, selhání ledvin, nedostatečný příjem tekutin nebo udušení (velké potíže s plícemi). Přeživší lidé vykazují perzistentní ichtyózu, která se podobá jiné jejichtyóze (také AR), např. lamelární ichtyóza. Odborníci tvrdí, že retinoid by se měl dávat těm dětem, které přežili pár týdnů ve zdraví a jsou v intenzivní lékařské péči [39].

3.4.1 Kazuistika

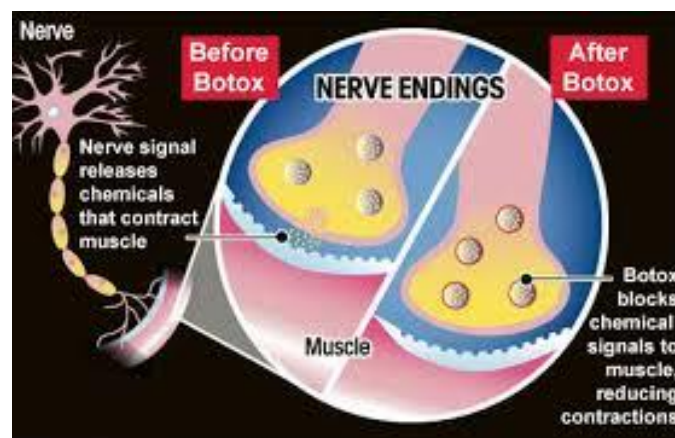
Jako nositele tohoto onemocnění uvádím 36 měsíční holčičku (předčasně narozenou), která se už narodila se znaky, které příslušely HI. Byla nemanželským dítětem matky z Kanady. Kůže dítěte byla z velké části poškozená, byla zde řada trhlin. Obličej byl také poškozen vlivem silné kůže a s nevyvinutým nosem. Ruce a nohy byly těsné a zúžené, konce palce u rukou měly tvar kuželů, které byly drženy v ohýbaných kontrakcích jako „rukavice“. Dívka nebyla schopna pohybu a těžce se jí polykalo a nemohla přijmout ani potravu. Neprojevila však žádné záchvaty, deprese, poruchy CNS, ani nebyla mentálně retardovaná.

Bylo tedy provedeno několik testů, lékaři vyzkoušeli mnoho metod řízení ve formě hydratace, změkčovadel, krmení a antibiotik. Lékaři pozorovali dítě, jak dýchá, změřili jeho tělesnou teplotu, obsah potravy v těle. Vše proběhlo téměř bez komplikací a po sedmi dnech života začalo s plným kojením. Po začátečním úbytku na váze (přibližně 20 %) dítě začalo přibírat na váze a bylo propuštěno ve 20 dnech života. Dítě pravidelně navštěvuje lékaře a užívá léky, které nesou název perorálními retinoidy (acitretin v dávce 1 mg / kg / den), které podporují lepší vidění a zlepšují stav kůže.

Druhým příkladem je žena, 61 let, u které se projevovovala hyperhidróza (vylučování velkého množství potu) především v oblasti krku, na zádech a v podpaží, což se zhoršovalo při cvičení (jóga), které prováděla od jejích 53 let. Žena trpí také hypertenzí a nyní bere lék Atenolol, 25 mg, 2x denně. Rodinná anamnéza je negativní na neurologická onemocnění. Krevní testy ukázaly výsledky v rozmezí fyziologických hodnot. Vyšetření magnetickou rezonancí mozku, krku a hrudníku vyvrátily sekundární příčiny. Nebyly nalezeny ani neurologické poruchy, které by ničily vlákna na sympatiku. Kožní biopsie prokázala mírnou hyperplazii potních žláz v hluboké retikulární dermis s basofilní degenerací elastických vláken v horní dermis. Žena prodělala před několika lety sympatektomii v jiné oblasti, než se potí, avšak stále si stěžovala na pocení.

Později byla hospitalizována na klinice, kde jí byla podána injekce botulotoxinu. Poté byla dávka ještě několikrát zopakována (2x, 8 měsíců) a to na místech, kde se pacientka potila. Nakonec došlo k relativnímu zlepšení hyperhidrózy.

Botulotoxin (BTX) se podílí především na zástavě vylučování potu, lze ho aplikovat na pacientech se základními nebo i vedlejšími příčinami (pocení, průjem, zvracení). Nevýhodou je, že tyto injekce jsou drahé, takže některé kliniky je nemají v dostatečném množství. Aplikovaná dávka BTX účinkuje maximálně 1 rok. Naopak výhodou je velmi dobrá účinnost, tudíž umožňuje člověku žít bezstarostný život (způsobuje atrofii a involuci potních žláz → lepší život), (viz obrázek 7) [40].



Obrázek 7: Aplikace BTX do CNS ; převzato z: Zdroj obrázků [7]

3.5 Apertův syndrom

Apertův syndrom je autosomálně dominantní choroba, která se projevuje především poruchami lebky a kostí v těle. Také je tento syndrom nazýván jako kraniosynostóza, neboť dochází ke spojení lebečních švů (výskyt u 1. z 65 000 – 250 000 lidí z ApS – 3 % kraniosynostóz). Opět bývá přítomná spíše u dětí (u otců nad 30 let). Šance na zdědění u neovlivněného rodiče dítěte s ApS je malá, ale u dítěte je 50% pravděpodobnost, že jeho narozený potomek bude mít tuto chorobu. Tento syndrom je způsoben především velkým počtem genetických mutací na dvou sousedních AK (Prolin a Serin) na fibroblastu receptoru 2 (FGRF2) na chromozomu 10q26. U první aminokyseliny (prolin) tyto mutace vyvolávají kraniofaciální poruchy a u druhé zapříčiňují syndaktylii. Mutace se můžou nacházet i ve spermiích mužů, což způsobuje, že touto chorobou trpí děti otců nad 30 let [41].

Objevitelem toho syndromu je Eugene Apert (francouzský lékař), který v roce 1902 viděl několik lidí, které projevovaly neobvyklé příznaky. Podrobil je několika léčbami a terapiemi a zjistil, že mají některé poruchy na lebce a také mají srostlé prsty u rukou a u nohou (může se jednat o syndaktylii). Po zjištění několika dalších znaků tento syndrom označil za „svůj“ a pojmenoval ho po sobě [42].

Mezi nejčastější klinické příznaky (včetně kraniosynostózy) patří ploché záhlaví, pomalejší růst lebky, vysoké čelo, strabismus, špatně srostlý nos, velmi malé uši, vysoká čelist, patro ve tvaru oblouku (může být přítomen i rozštěp) nebo pomalý růst zubů. Mohou se objevovat také komplikace s hltanem, a tudíž poruchy dýchání. Dále bývá špatný srůst kostí rukou a nohou. Objevují se také nervové poruchy – hydrocefalus (zvýšená akumulace tekutin), a ventrikulomegalie (hromadění mozkomíšního moku v mozku – přítomné u dětí). Mimo to se u některých případů objevily poruchy se srdcem, ledvinami, sluchem a zrakem. Jedince s ApS poznáme podle malého vzrůstu. Kromě toho může být přítomna mentální retardace s různým stupněm poškození [43].

Tato choroba je velmi těžko léčitelná, avšak s pomocí chirurgů, neurologů a dětských lékařů lze dosáhnout úspěchu. Nejdůležitějším bodem pro zlepšení těchto příznaků je zavčas uvolnit švy v lebce, které srostly. Další operace, které mohou pacienti podstoupit, jsou např. operace rozštěpů na patře, separace prstů (syndaktylie) nebo úprava brady, tváře nebo očních víček. Pacienti také vyžadují intenzivní péči zubařů, protože se může vyskytnout i malokluze (křivé a skloněné zuby) [43, 44].

3.5.1 Kazuistika

Jak již bylo uvedeno, nejčastějším znakem této choroby je kraniosynostóza (viz obrázek 8). Je však popsán i případ dívky s ApS (potvrzen) bez této poruchy. Holčičce (1,5 roku) byly přisouzeny diagnózy mitrální a prenatální hypoplazie, zúžení aortálního oblouku (koarktace aorty), které bylo odstraněno chirurgy v 17. den jejího života. Její rodiče jsou zdraví. Dítě projevilo mentální retardaci, není schopno řeči ani pohybu. Další vyšetření prokázaly vysoké a široké čelo, hypertelorismus, plochou tvář s rozštěpem horního patra a zúžené horní a dolní končetiny. Její obvod hlavy měřil 48,5 cm, index lebky (CI) byl 0,84 cm a také byl nalezen široký přední fontanel. Všechny tyto hodnoty nasvědčují pro onemocnění brachycefalie (krátkohlavost), vyšetřením CT nebyla nalezena předčasná fáze sutury, pouze vepředu našly obrovský fontanel v brachycefalickém vzoru. Genetické testy potvrdily normální karyotyp ženy (46, XX), ale metodou sekvence dle Sangera byly prokázány heterozygotní a patogenní variace genu FGFR2, Ser252Trp, která byla kompatibilní s ApS [45].



Obrázek 8: Stav kraniosynostózy; převzato z: Zdroj obrázků [8]

3.6 Tay-Sachsova choroba

Tay-Sachsova choroba je autosomálně recesivní progresivní neurodegenerativní porucha. Platí, že každý člověk může být nositelem této choroby. Hlavní příčinou této choroby je chybějící gen, který kóduje hexozaminidázu A. Je to bílkovina, která rozkládá skupinu chemických látek, které se nacházejí v nervové tkáni, nazývané jako gangliosid. Bez přítomnosti tohoto proteinu se gangliosidy (GM2) budují v buňkách, často v nervových buňkách v mozku [46].

Tuto nemoc pojmenoval anglický lékař Warren Tay, který v roce 1881 popsal pacienta s třetěně červenou skvrnou na oční sítnici. Druhým mužem, po kterém byla pojmenovaná druhá část názvu nemoci, byl americký neurolog Bernard Sachs. Sachs také poznal rodinnou povahu této poruchy a pozorováním mnoha případů poznamenal, že většina dětí s Tay-Sachsovou chorobou v té době byla východoevropského židovského původu. Dnes se syndrom vyskytuje téměř ve všech kulturách (nejvíce u židů). V 80. letech byl identifikován gen, který tuto nemoc způsobuje a v polovině 90. let bylo nalezeno více než 75 mutací způsobených právě tímto genem. Dnes je známo více než 100 000 mutací ve všech zemích světa [47].

Choroba se dělí do tzv. dětských (infantilních) a dospělých forem, dále dle závislosti na příznacích a doby prvního objevení (zda v dětství nebo v dospělosti). Většina lidí s touto chorobou trpí dětskou formou. Dítě se stále nachází v děloze matky, avšak už v této fázi dochází k poškození nervové soustavy. První příznaky u dětské formy se objevují už u 3-6měsíčního dítěte. Nejzávažnější případy mohou problémy postihnout hned po narození. Mezi nejčastější příznaky patří nedoslýchavost a oslepnutí. Dítě může mít zpomalený růst, málo vyvinuté svaly a také není schopno se posadit, udržet hlavu, trpí křečemi. Problémy mívá také v sociální komunikaci a jeho inteligence je nízká (může dojít až v demenci). Takové děti mohou být také neklidné a podrážděné. Nemoc se postupem zhoršuje a dítě umírá mezi 4.-5. rokem [48, 49].

U dospělé formy patří k největším problémům nedostatek rovnováhy, nekoordinovanost pohybů a atrofie svalů. Mladý člověk může být také neklidný, mrzutý a chybí mu samostatnost. Tato forma se s přibývajícím věkem zhoršuje, mladiství ztratí chuť k jídlu, nejsou schopni pohybu a komunikace. Dochází také k záchvatům pneumonie. Umírají přibližně ve 30 letech. Léčba je velmi náročná a zdoluhavá, ale při použití správného druhu

terapie se nakonec vydaří. Nejčastěji se provádí transplantace kostní dřeně nebo nervových kmenových buněk. Vhodné je i užívání protizánětlivých léčiv nebo genová terapie pro obnovení exprese dysfunkčního proteinu [49].

3.6.1 Kazuistika

Následující případ se zabývá chlapcem, který žije v Řecku a v 5 letech mu byla zjištěna vývojová regrese. Má sestru, která je zdravá. První obavy o nemoc TS se objevily ve 4 letech, když chlapec vykazoval poruchy motoriky a v noci se mu zdály „noční hrůzy“. Postupem času se stával více nemotorným, těžce se pohyboval a objevila se u něj porucha pozornosti a hyperaktivita. Po vyšetření elektroencefalogramem (EEG) a magnetickou rezonancí (MRI) byly prokázány poruchy mozku, které byly významně potencovány spánkem, a také se zjistila mírná difuzní atrofie mozečku. Sluch a zrak byly v pořádku.

Další vyšetření chlapec podstoupil v 9 letech. Výška a hmotnost byly v normě a nebyly zjištěny žádné dysmorfnní rysy. Nadměrně slintal a měl problémy s příjmem potravy. Při pohybu potřeboval většinou cizí pomoc, bez ní zvládl pouze několik kroků. Byl často znepokojený, rozrušený a agresivní. Vyšetření srdce a ostatní vyšetření byla v normě.

Obecně je jeho zdravotní stav dobrý, nikdy nebyl hospitalizován v nemocnici. Má však časté infekce horních cest dýchacích. Jeho spánek bývá stále s nočními děsy. Není schopen mluvit, komunikace je tedy velmi omezená. V současné době navštěvuje školu se speciálními vzdělávacími potřebami. Užívá valproát sodný a risperidon (protizánětlivá léčiva), avšak účinky jsou nedostačující [50].

4 SYNDROMY S ABERACEMI GONozóMŮ

V této kapitole budou představeny syndromy s gonozomálními aberacemi. Následující podkapitoly zahrnují nejvzácnější nemoci tohoto druhu.

4.1 Wiskott Aldrichův syndrom

Wiskott Aldrichův syndrom je onemocnění, které je nejčastěji spojeno s trombocytopenií, opakovanými infekcemi, tvorbou akné a autoimunitou. Nemoc je způsobena mutací genu Wiskott Aldrichova syndromu (WAS). Tento syndrom postihne asi 1–10 dětí na 1 000 000 kojenců. Příčinou této mutace vzniknou široké množství fenotypů s různým stupněm závažnosti. Gen WAS kóduje protein Wiskott Aldrichova syndromu (WASp), který obsahuje celkem 502 aminokyselin. Funkcí WASp je přemístění buněk a imunitní synapse formace [51].

Syndrom byl popsán dvěma lékaři, a to Wiskottem v roce 1937 a Aldrichem v roce 1954. Alfred Wiskott se ve svých spisech zmínil o třech bratřech, kteří trpěli trombocytopenií, měli průjem s obsahem krve, který provázely teploty a záněty uší. Jejich sestry byly zdravé, a proto Wiskott dospěl k tomu, že chlapeci měli novou dědičnou idiopatii, nikoliv idiopatickou trombocytopenickou purpuru. Robert Aldrich se zabýval podobným případem. Sledoval celkem 40 mužů a u 16 z nich popsal stejné příznaky, které našel Wiskott. Proto syndrom nese jejich jména [52].

U lidí, kteří touto nemocí trpí, se jako první příznak objevuje trombocytopenie. Objevuje se již od narození jedince. Ze začátku se objevuje petechie (drobná krvácení do kůže) a krvácení z pupečníku (viz obrázek 9). Tyto potíže mohou být provázeny purpurou, hematemézou nebo hematurií. Může se také objevit krvácení z dásní, nosu nebo do žaludku, což může být životu velmi nebezpečné a pacient je ohrožen na zdraví. U novorozenců může nastat těžká refrakterní trombocytopenie, jejímž projevem je snížený počet trombocytů a následně zvýšené riziko krvácení v závislosti na tom, jak je onemocnění vážné. Dále mohou pacienti trpět opakovanými infekcemi, především chorobami způsobenými bakterií *Staphylococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae*. Mezi nejčastější projevy patří sinusitida, pneumonie, meningitida, sepsa a kolitida. Vzácně se mohou vyskytnout i plísňe na

končetinách. U poloviny lidí se objevuje ekzém už v prvních letech života a připomíná atopickou dermatitidu. Nakonec mohou být přítomny i malignity, nejhojnější výskyt byl zaznamenán u dospívajících a mladých dospělých mužů s fenotypem, který odpovídá WAS. Lymfocytární lymfom a leukémie jsou nejčastějšími typy malignit [52, 53, 54].

Co se týče léčby, vhodné je užívání léků, které zmírňují příznaky. Mezi nejvíce používaná léčiva patří intravenózní imunoglobuliny, které zastavují krvácení, rychleji léčí infekce a nádory. Šokové využití zde nalézá i splenektomie, která brání silnému krvácení, je kontroverzní, neboťby podle vědců mohla být účinná pro zvýšení počtu trombocytů, avšak riziko onemocnění, která způsobí bakterie, se tím zvýší. Proto lékaři splenektomii moc nedoporučují, zejména ne pacientům, kteří v blízké době podstupují transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Vhodnou léčbou jsou i různé terapie, které zlepšují především ekzémy a leukémii, nejvíce účinkují na malé děti [55].



Obrázek 9: Dítě s WAS; převzato z: Zdroj obrázků [9]

4.1.1 Kazuistika

Případ popisuje jednoměsíčního novorozence, kterému už po narození byla diagnostikována trombocytopenie, byly přítomné petechie a purpura. Jeho tělo bylo pokryté ekzémem (především trup a obličej). Dítě bylo pod dohledem lékařů, kteří jej sledovali do 63 dne jeho života. Do tohoto dne se neprojevily žádné infekce, ani novorozenecký lupus a byly vyloučeny i onkohematologické choroby (např. myelodysplastický syndrom). V 63 den se u dítěte projevila kožní infekce, o den později další dvě a poté poslední, která ohrožovala CNS dítěte. Chlapeček měl záchvaty, špatně se mu dýchalo a byl tak závislý na kyslíku. Ve čtvrtém měsíci života u něj nastalo selhání plic a později smrt [56].

4.2 Syndrom XXX (superfemale)

Jedná se o syndrom podmíněný numerickými aberacemi gonosómů. Dochází ke „ztrojení“ chromozómu X, jehož výsledkem je pak ženský karyotyp XXX (viz obrázek 10). Syndrom XXX nebývá nalezen v dětství, nýbrž často při genetickém vyšetření. Onemocnění se potvrdí vyšetřením pomocí karyotypu a nejčastější příčinou je nedostatek disjunkce během mateřské meiózy genetického materiálu a je spjata s pozdním věkem matky [57].

Tato nemoc se objevuje u žen velmi ojediněle, výzkumy potvrdily, že touto nemocí podlehne 1 žena z 1000. Choroba byla poprvé popsána Jacobsem a jeho týmem v roce 1959 u ženy, které selhaly vaječníky [58, 59].

Nejčastějším příznakem je pomalý vývoj řeči a opožděná komunikace oproti vrstevníkům. Jedinec má problém porozumět, nedokáže jim naslouchat a někdy se bezdůvodně rozčílí. Míra inteligence u dívek je nízká (dáno i intelektem jejich rodičů). Problémy mají s počítáním a čtením. V důsledku toho mohou být pak umístěny do speciální školy. Také si neví rady s tím, jak řešit problémy, většinou za ně vše vyřizují rodiče. Často u nich nastává pocit beznaděje a trpí depresemi [59].

Po fyzické stránce mohou mít dívky menší obvod hlavy (tj. i menší mozek) a nižší motorické schopnosti. Rostou a vyvíjí se rychleji než chlapci. Mohou mít nepravidelnou menstruaci, nebo se nástup menarché posouvá do nižšího věku než je populační průměr. Některé ženy může postihnout dysplazie vaječníků s minimální nebo žádnou aktivitou folikulů. Proto u většiny žen nastává neplodnost.

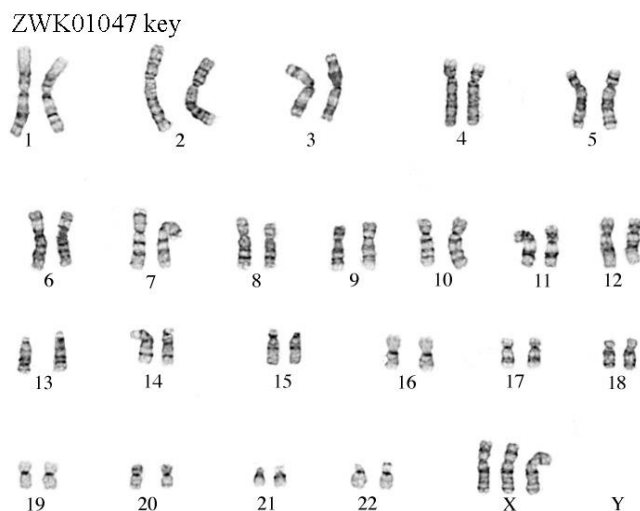
Diagnostika syndromu XXX se provádí pomocí laboratorních testů, které jsou zaměřené na genetiku. Vlastní provedení spočívá v odběru buněk dívkám (nejčastěji bílé krvinky) a zjištění výsledného počtu chromozómů. Pokud je nález 47 chromozómů – z toho 3x X svědčí o pozitivním výsledku.

Vyléčit tento syndrom bohužel nelze. Poruchy chování a učení lze vyřešit umístěním do speciálních škol; jsou vhodné pravidelné návštěvy psychologa [60].

4.2.1 Kazuistika

Vědci a lékaři se zabývali případem ženy, které ve věku 31 let byla zjištěna předčasná insuficience vaječníků. Na základě provedení několika testů byla zjištěna vysoká hladina FSH hormonu a poškozená děloha. Genetické testy odhalily syndrom 47, XXX. Pacientka byla tedy hospitalizována na oddělení pro reprodukční endokrinní a infertilní medicínu a sledována. Po dobu jejího pobytu v nemocnici měla nepravidelnou menstruaci (oligomenorrhea), neměla akné, nepřibrala na váze ani si nestěžovala na horka nebo nadměrné pocení. Nikdy jí nebyla zjištěna cukrovka nebo potíže se štítnou žlázou. Problémy nevykazovala ani po sociální stránce, měla spoustu přátel a se svými vrstevníky komunikovala v normě. Ve škole prospívala s vyznamenáním. Její rodiče byli zdraví. Při výstupním vyšetření bylo vše v pořádku, až na stále objevující se problémy s vaječníky. Vyšetření KVS objevilo střední diastolický šelest. Žena opakovaně podstoupila i vyšetření karyotypu, který opět potvrdil syndrom 47, XXX. Byl jí zaveden antikoncepční režim HRT a pravidelně užívala vápník. Nicméně léčba nezabírala, pacientka dodnes trpí neplodností.

Některé literární prameny potvrzují, že vysoká hladina estrogenů a progesteronu způsobuje poruchy menstruace a důsledkem je právě onen syndrom superfemale [61].



Obrázek 10: Karyotyp ženy 47, XXX; převzato z: Zdroj obrázků [10]

4.3 Syndromy XYY (supermale)

Tento syndrom je opět způsoben numerickou gonosomální aberací. Muži mají ve svém karyotypu o jeden chromozóm navíc (47, XYY), (viz obrázek 11). Tato nemoc se opět vyskytuje u malého počtu mužů. Většinou jsou však tito chlapci „stejní“ jako jejich vrstevníci a jejich odlišnost v počtu chromozomů zůstává často nezjištěná. Choroba bývá spojena s potížemi CNS a autistického spektra, což zůstává nepochopeno. Jsou známy i případy s karyotypem 48, XYYY [62, 63].

Syndrom byl poprvé popsán Sandbergem v roce 1961. Nemoc postihne 1 z 1000 mužů a často jsou neplodní (stejně jako ženy s XXY).

Mezi hlavní příznaky u tohoto syndromu patří lehká mentální retardace a poruchy v chování a sociální interakci. Bývá patrná porucha řeči, motoriky a rozumových schopností. Dále (stejně jako u dívek) mohou být u chlapců poruchy učení, a to především ve čtení. I zde jsou chlapci umisťováni do speciálních škol. Také trpí depresemi a frustracemi.

Po fyzické stránce chlapci nevykazují žádné odlišnosti od svých vrstevníků, pouze mají vyšší tělesný vzrůst (podle výzkumu o 7 cm vyšší, než jejich předpokládaná výška) [64].

Diagnostika syndromu XYY se opět může provést formou laboratorního vyšetření. Chlapcům se z krve stanoví celkový počet chromozomů (nález 47 chromozomů – z toho 2x Y svědčí o pozitivním výsledku).

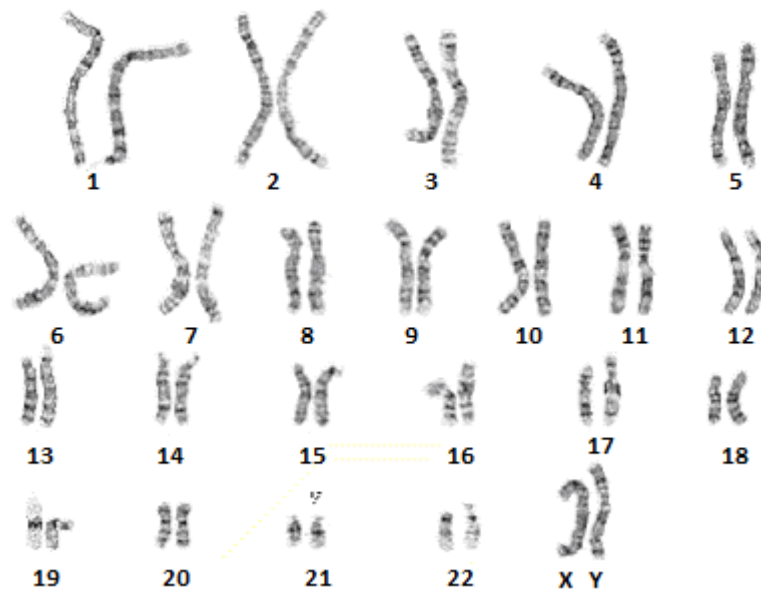
Léčba neexistuje. Porucha učení se dá opět řešit umístěním do speciálních škol. Stav frustrace a deprese je vhodné zlepšit návštěvou psychologa [65].

4.3.1 Kazuistika

Případ se zabývá chlapcem, který ve věku 13 let navštěvoval nemocnici. Byl příliš vysoký na svůj věk, proto se lékaři snažili odhalit tuto příčinu. Porodní hmotnost byla 4000 g. Jeho rodiče i ostatní členové rodiny byli zdraví. Při návštěvě nemocnice, kterou podstoupil ve 13ti letech byla jeho výška 184,4 cm a váha 78 kg. Dále byl zjištěn i pomalejší vývoj pohlavních orgánů. Testy na krevní obraz, vyšetření CNS a štítné žlázy byly v pořádku. Pro vyhodnocení homocystinurie a dalších metabolických onemocnění byly provedeny testy tandemové hmotnosti a organických kyselin v moči a výsledky byly normální. Ve studiích byl věk pacienta shodný s jeho chronologickým věkem a jeho předpokládaná výška pro dospělého

byla přibližně 200 cm. Vyšetření KVS pomocí echokardiogramu bylo v pořádku, sluch a zrak byly v normě. Výsledky chromozomálního testu ukázaly karyotyp 47, XYY. Vzhledem k těmto výsledkům se předpokládalo, že pacient má 47, XYY syndrom.

Pacient je dodnes sledován lékaři v této nemocnici. Vývoj po psychické stránce se jeví zatím jako uspokojivý. Lékaři stále doporučují pravidelnou návštěvu psychologa [66].



Obrázek 11: Karyotyp muže 47, XYY; převzato z: Zdroj obrázků [11]

V následující tabulce je uveden přehled všech vybraných syndromů zmiňovaných v práci. Je zde uvedeno % zastoupení a hlavní příčina vzniku.

Tabulka č.1 - Přehled vybraných vzácných syndromů

Syndrom	% zastoupení	Příčina
Alportův syndrom	1 z 5000 lidí (každý rok přibude 0,5 %)	Abnormalita kolagenu IV (COL4)
Rettův syndrom	2/3 dívek	Mutace genu MECP2 (proteinový gen)
Fatalní familiární insomnie	40 rodin (100 osob)	Mutace D178N v genu virového proteinu s přítomností methioninu v kodonu 129 na dané alele
Plod Harlekýn	1/3 dětí	Mutace genu ABCA12 na q raménku 2. chromozómu
Apertův syndrom	3 % lidí	Mutace na AK (Prolin a serin) na fibroblastu receptoru 2 (FGRF2)
Tay-Sachsova choroba	100 000 lidí (celosvětově)	Absence genu kódujícího hexozaminidázu A
Wiskott Aldrichův syndrom	1–10 dětí na 1 000 000 kojenců	Mutace genu WAS (Wiskott Aldrichův syndrom)
Syndrom XXX	1 z 1000 žen	Chromozóm X dostala žena ze špatně vyzrálé pohlavní buňky rodiče, špatné dělení buněk
Syndrom XYY	1 z 1000 mužů	Stejná příčina jako u žen s XXX

ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo popsat vybrané vzácné syndromy, podmíněné aberacemi autosomů nebo gonosomů. První části práce představují základní pojmy z lékařské genetiky člověka. Také seznamují s genealogickou a dvojčecí metodou. Metody jsou stručně charakterizovány a porovnány, u dvojčecí metody je uveden i příklad z praxe. V poslední kapitole tohoto oddílu jsou charakterizovány oba dva typy dědičnosti, jak autosomální, tak i gonosomální. Opět nechybí stručná charakteristika a kazuistika. Je uveden i komentář k lidskému karyotypu, jako k základní diagnostické metodě v lékařské genetice a poradenství.

V druhé části jsou charakterizovány jednotlivé syndromy. Mezi tyto syndromy patří Alportův syndrom, Rettův syndrom, Fatální familiární insomnie, Plod Harlekýn, Apertův syndrom, Tay-Sachsova choroba, Wiskott-Aldrichův syndrom, syndrom XXX (superfemale) a syndrom XYY (supermale). Nejprve jsou krátce charakterizovány, poté následuje jejich stručná historie a poté příčiny, příznaky, diagnostika a možnosti léčby. Každý syndrom doplňuje jeden ukázkový případ, většinou ze zahraničí.

Z prostudovaných zdrojů vyplývá, že vzácné syndromy se vyskytují nejen v Evropě, ale po celém světě. Vzhledem ke genetické podmíněnosti u většiny z nich, se vytvářejí stále kvalitnější diagnostické a léčebné přístupy, alespoň pro zmírnění dopadů na život pacienta s dědičným onemocněním. U některých chorob napomáhá už jen správná terapie (např. skupinová terapie u Rettova syndromu). Mnoho z nich je rozpoznáno již v dětském období, což potvrzuje, že rodiče dbají na to, aby byl u svých potomků syndrom včas rozpoznán a následně kvalitně diagnostikován.

Seznam zdrojů

- [1] YASHON, R., CUMMINGS, M.. Genetics and Populations. YASHON, Ronne.Human Genetics and society USA: Cengage learning, 2011, s.300-314.
- [2] BORRY, P., MATTHIJS, G.. Všichni jsme geniální: lidská genetika slovem & obrazem. Praha: Galén, [2018]. ISBN 978-80-7492-363-0.
- [3] Typy dědičnosti v rodokmenu. Genetika – Biologie [online]. 2010-2014 [cit.2019-03-26]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/typy-dedicnosti-v-rodokmenu>.
- [4] LÍZAL, P.. Úvod a historie genetiky populací. In: Genetika populací [online]. Genetika Populací, Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity, 2013 [cit.2019-03-26]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/www/lizal/58977479/web/pages/01-uvod.html>.
- [5] RULÍKOVÁ, VÍTKOVÁ, K.. Obecně o dvojčatech. In: Dvojčata [online]. [cit.2019-03-26]. Dostupné z: <http://www.dvojcata.cz/obecne-o-dvojcatech/>.
- [6] MILLER, P.. Exkluzivně pro National geographic: Tajemství dvojčat. National geographic [online]. 2012, ročník 1, str. 140 [cit.2019-03-26]. Dostupné z: <https://www.national-geographic.cz/clanky/exkluzivne-pro-national-geographic-tajemstvi-dvojcat.html>.
- [7] KASÍK, P.. Jednovaječná dvojčata mají stejnou DNA, ale policii už se neschovají. Technet [online]. Praha: Technet, 4. května 2015 [cit.2019-03-26]. Dostupné z: https://www.idnes.cz/technet/veda/dna-analyza-jednovajecna-dvojcata.A150429_210744_veda_pka.
- [8] Zákon dědičnosti. Genetika-Biologie [online]. 2010-2014 [cit.2019-03-26]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/zakony-dedicnosti>.
- [9] SANTOS, M.F.M., BORRI, D., OLIVEIRA, F.C.A.C, KISHIMOTO, R.K., SANTOS, F.P.S., CAMPREGHER, P.V., SILVEIRA, P.A.A, HAMERSCHLAK, N., MANGUEIRA, C.L.P., DUARTE, F.B., CREPALDI, A.H., SALVINO, M.A., VELLOSO, E.D.R.P.. Pre-analytical parametres associated with unsucesfull karyotyping in myeloid neoplasm: a study of 421 samples. *Brazilian journal of medical and biological research*. February 2019, 52 (2). ISSN 0100-879.

- [10] LIU, J.Y., SHE, C.W., ZL, H., XY, LH, L., YC,S.. A new chromosome fluorescence banding technique combining DAPI staining with image analysis in plants. *Chromosoma*. August 2004, 113(1), str. 16-21. ISSN 0009-5915.
- [11] KARG, M., FRICKMAN, H., HOTZEL, H., LUGERT, R. GROß, U., HAGEN, R.M., TOMASO, H., POPPERT, S., ZAUTNER, A. E.. Identification of *Campylobacter fetus* by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Journal of Microbiological Methods*. August 2018, 151(2), str. 44-47. ISSN 0167-7012.
- [12] SHAW, E. A. COLVILLE, D., WANG, Y., ZHANG, K.W., DAGHER, H., FASSETT, R., GUYMER, R., SAVIGE, J.. Characterization of the peripheral retinopathy in X-linked and autosomal recessive Alport syndrome. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* [online]. 2007, 22(1), s. 104-8 [cit.2019-03-26]. ISSN 09310509.
Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/218176555?accountid=17239>.
- [13] KAIPA, R., TETHER, H.. Speech, language, and hearing function in twins with Alport syndrome: A seven-year retrospective case report. *Journal of Otology*. June 2017, 12(2), str. 86-96. ISSN 1672-2930.
- [14] KASHTAN, C. E.. Renal transplantation on patients with Alport syndrome. *Pediatric transplantation* [online]. 17. May 2006, 10(6), str. 651-657 [cit.2019-03-26]. ISSN 1399-3046 Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00528.x>.
- [15] Alport syndrome foundation. Cecil Alport: Naming the syndrome. In: *Alport syndrome foundation* [online]. Scottsdale: ASF, November 26, 2016 [cit.2019-03-27].
Dostupné z: <https://www.alportsyndrome.org/blog/cecil-alport-naming-the-syndrome/>.
- [16] KASHTAN, C.. Alport Syndrome. In: *GeneReviews* [online]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2001 Aug 28 [Updated 2019 Feb 21] [cit.2019-03-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1207/>.
- [17] KATAYAMA, K., NOMURA, S., TRYGGWASON, K., ITO, M.. Searching for a treatment for Alport syndrome using mouse models. *World journal of nephrology* [online]. 6. November 2014, 3(4), str. 230-236 [cit.2019-03-27]. ISSN 2220-6124
Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4220355/>.
- [18] FUNK, S. D., LIN, M., MINER, J.H.. Alport syndrome and Pierson syndrome: Diseases of the glomerular basement membrane. *Matrix Biology*. October 2018, 71 - 72, str. 250-251. ISSN 0945-053X.

- [19] ZHOLDYBAYEVA, E., V., RAKHIMOVA, BAIKARA, B.T., NIGMATULLINA, N.B., MUSTAPAVEVA, N.M, MOMYNALIEV, K.T.. Alport syndrome in a Kazakh family: a case study. *Journal of genetics*. December 2014. 93(3), str. 855-858. ISSN 0022-1333.
- [20] VASHI, N., JUSTICE, M.J.. Treating Rett syndrome: from mouse models to human therapies. *Mammalian Genome*. 7. January 2019, 30(277), str. 1 – 22. ISSN 0938-8990.
- [21] SCHOLLEN, E., SMEETS, E., DEFLEM, E., FRYNS, J.P., MATTHIJS, G.. Gross rearrangements in the MECP2 gene in three patients with rett syndrome: Implications for routine diagnosis of Rett syndrome. *Human mutation* [online]. 20.June 2003, 22(2), str. 116-120 [cit.2019-03-27]. ISSN 1098-1004. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/humu.10242>.
- [22] HERGBERG, B., ANVRET, M.. *Rett Syndrome – Clinical and Biological Aspects*. Cambridge University Press, 1993, str. 4–6. ISBN 978-0521412834.
- [23] AMADDEO, A., KHIRANI, S., SANCTIS, L.D., ARROYO, J.O., FAUROUX, B.. Polysomographic findings in Rett syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology* [online]. January 2019, 23(1), str.214-221 [cit.2019-03-27]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.09.003>.
- [24] KATSIYANNIS, A., ELLENBURG, J. S., TORREY, G.. Addressing the needs of students with Rett syndrome. *Teaching Exceptional Children*. May/June 2001, 5 (33), str. 74-78. ISSN 00400599.
- [25] CHOU, M.Y., CHANG, N., CHEN, CH., LEE, W. HSIN, Y., SIU, K., HUNG, P.. The effectiveness of music therapy for individuals with Rett syndrome and their families. *Journal of the Formosan Medical Association*. January 2019, 118(2), str. 47-480. ISSN 0929-6646.
- [26] ALEXANDROU, A., PAPAERVIPIDOU, I., ALEXANDROU, I. A., THEODOSIOU, A., EVANGELIDOU, P., KOUSOULIDOU, L., TANTELES, G.. De novo mosaic MECP2 mutation in a female with Rett syndrome. *Clinical Case Reports* [online]. January 2019, 7(2), str. 366-370 [cit.2019-03-27]. ISSN 2050-0904. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6389470/>.
- [27] LLORENS, Z., ZARRANS, J.J., FISCHER, A., ZERR, I., FERRER, I.. Fatal familial insomnia: Clinical Aspects and Molecular Alterations. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. March 2017, 19(150), str. 150–152. ISSN 1528-4042.

- [28] TEE, B.L., GESCHWIND, M.D.. Prion Diseases. *Neurologic Clinics* [online]. November 2018, 36(4), str. 865–897 [cit. 2019-03-27]. ISSN 0733-8619. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.07.005>.
- [29] CAPELLARI, S., STRAMMIELLO, R., SAVERIONI, D., KRETZSCHMER, H., PARCHI, P.. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia: insights into phenotype variability and disease pathogenesis. *Acta Neuropathologica*. January 2011, 121(1), str. 21-37. ISSN 0001-6322.
- [30] SHI, Q., CHEN, C., GAO, C., TIAN, C. ZHOU, W., ZHANG, B., HAN, J., DONG, X.P.. Clinical and Familial Characteristic of Ten Chinese Patients with Fatal familial insomnia. *Biomedical and Environmental Sciences* [online]. August 2012, 25(4), str. 471-475 [cit. 2019-05-29]. ISSN 0895-3988. Dostupné z: <https://doi.org/10.3967/0895-3988.2012.04.013>.
- [31] YUM, P.. *The Patological Protein*. 1.Vyd. New York: Copernicus, 2003, 286 s. ISBN 978-0-387-95508-7.
- [32] WU, L., ZHAN, S.Q., HUANG, Z.Y., ZHANG, B., WANG, T., LIU, CH. F., LU, H., DONG, X.P., WU, Z. Y., ZHANG, J. W., ZHANG, J.H., ZHAO, Z. X., HAN, F., HUANG, Y., LU, J., GAUTHIER, S., JIA, J.P. WANG, Y.P.. Expert Consensus on Clinical Diagnostic Criteria for Fatal Familial Insomnia. *Chinese Medical Journal*. July 2015, 131(13), str. 1613-1617. ISSN 0366-6999.
- [33] SCHENKEIN, J., MONTAGNA, P.. Self Management of Fatal Familial insomnia. Part 1: What is FFI?. *MedGenMed*. September 2006, 8(3), str. 65. ISSN 1531-0132.
- [34] CORTELLI, P., FABBRI, M., CAPELLARI, S., CALANDRA-BUONAURA, G., TINUPER, P., PARCHI, P., LUGARESI, E. Gait disorders in fatal familial insomnia. *Movement Disorders* [online]. December 2013, 29(3), str. 420-424 [cit.2019-05-29]. ISSN 1531-8257. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/mds.25786>.
- [35] RAJPAR, S.F., CULLUP, T., KELSELL, D.P., MOSS,C.. A novel ABCA12 mutation underlying a case of Harlequin ichthyosis. *British Journal of Dermatology* [online]. May 2006, 155(1), str. 204-206 [cit. 2019-05-29]. ISSN 1365-2133. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07291.x>.

- [36] PRASAD, A.. Harlequin Baby. *Medical Journal Armed Forces India* [online]. January 2011, 67(1), str. 88-89 [cit.2019-05-29]. ISSN 0377-1237. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(11\)80030-4](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(11)80030-4).
- [37] FITZHARRIS, L.. Disturbing Disorders: A Brief history of Harlequin ichthyosis. In: Dr Lindsey Fitzharris [online]. Dr Lindsey Fitzharris, 2014 [cit.2019-05-30]. Dostupné z: <http://www.drlyndseyfitzharris.com/2014/08/11/disturbing-disorders-a-brief-history-of-harlequin-ichthyosis/>.
- [38] LIANG, Q., XIONG, F., LIANG, X., ZHENG, D., SU, S., WEN, Y., WANG, X.. Two successive cases of fetal harlequin ichthyosis: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine* [online]. January 2019, 17(1), str. 449-452 [cit.2019-05-31]. ISSN 1792-0981. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307384/>.
- [39] SHARMA, A., ROZZELLE, A., JAHNKE, M.N., DESAI, J., SHWAVDER, T.A., KISSEIH, E., BRYANT, J.R., AGARWAI, P.. ABCA12 homozygous mutation in harlequin ichthyosis: Survival without systemic retinoids. *Pediatric dermatology* [online]. February 2019, 36(3), str. 339-341 [cit.2019-05-31]. ISSN 1525-1470. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/pde.13770>.
- [40] MANHAES, R. K.J.V., SPITZ, M., VASCONCELLOS, L.F.. Botulinum toxin for treatment of Harlequine syndrome. *Parkinsonism & Related Disorders* [online]. February 2016, 23, str. 112-113 [cit. 2019-05-31]. ISSN 1353-8020. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.030>.
- [41] DAS, S., MUNSHI, A.. Research advances in Apert syndrome. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. September-December 2018, 8(1), str.194-199. ISSN 2212-4268.
- [42] PETTITT, D. A., ARSHAD, Z., MISHRA, A., ARTHUR, M.P.. Apert syndrome: A consensus on the management of Apert hands. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. February 2017, 45(2), str. 223-231. ISSN 1010-5182.
- [43] CHEN, H.. Apert syndrome. *Atlas of genetic diagnosis and Counseling*. 1. Vyd. New York: Springer 2017, str. 151-159. ISBN 978-1-4939-2400-4.
- [44] BREIK, O., MAHINDU, A., MOORE, M.H., SANTORENEOS, S., DAVID, D.J.. Central nervous system and cervical spine abnormalities in Apert syndrome. *Child's Nervous System*. May 2016, 32(5), str. 833-838. ISSN 0256-7040.

- [45] MATUSHITA, H., RAMOS, D., CARDEAL, D.D., NASCIMENTO, C.N.G., TEIXEIRA, M.J.. Apert syndrome without craniosynostosis. *Child's nervous system*. March 2019, 35(3), str. 565-567. ISSN 0256-7040.
- [46] TORRES, P. A., ZENG, B.J., PORTER, B.F., ALROY, J., HORAK, F., HORAK, J., KOLODNY, E.H.. Tay-Sachs disease in Jacob sheep. *Molecular Genetics and Metabolism*. December 2010, 101(4), str. 357-363. ISSN 1096-7192.
- [47] SOLOVYEVA, V. V., SHAIMARDANOVA, A.A., CHULPANOVA, D. S., KITAEVA, K.V., CHAKRABARTI, L., RIZBANOV, A. A.. New Approaches to Tay-Sachs disease therapy. *Frontiers in Psychology* [online]. November 2018, 9(3), str. 163 [cit. 2019-06-12]. ISSN 1664-1078.
- [48] OHNO, K., SAITO, S., SUGAWARA, S., SAKURABA, H.. Structural consequences of amino acid substitutions causing Tay-Sachs disease. *Molecular Genetics and Metabolism*. August 2008, 94(4), str. 462-468. ISSN 1096-7192.
- [49] History of Tay Sachs disease. NTSAD [online]. 2015 [cit. 2019-06-12]. Dostupné z: <https://www.ntsad.org/index.php/tay-sachs/history>.
- [50] GEORGIU, T., CHROSTOPOULOS, G., ANASTASIDAU, V., HADJILOIDZOU, S., CREGEEN, D., JACKSON, M., MAVRIKJOU, G., KLEANTHOS, M., DROUSIOTOU, A.. The first family with Tay-Sachs disease in Cyprus: Genetic analysis reveals a nonsense and a silent mutation and allows preimplantation genetic diagnosis. *Meta Gene*. December 2014, 2, str. 200-209. ISSN 2214-5400.
- [51] RIVERS, E., A, WORTH, A.. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. *British Journal of Hematology* [online]. March 2019, 185(4), str. 647-655 [cit. 2019-06-12]. ISSN 1365-2141. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/bjh.15831>.
- [52] LAWSON, S. E., THOMPSON, L., WILLIAMS, M.D.. Wiskott Aldrich syndrome presenting as congenital thrombocytopenia. *International Journal of Laboratory Hematology* [online]. December 2001, 21(6), str. 397-399 [cit. 2019-06-13]. ISSN 1751-553X.
- [53] BOZTUG, K., SCHMIDT, M., SCHWARZER, A., BANERJEE, P.P., DÍEZ, I.A., DEWEY, R.A., BOHM, M., NOWROUZI, A., BALL, C., R., GLIMM, H., NAUNDOFR, S., KUHLCHE, K.. Stem-Cell Gene Therapy for the Wiskott-Aldrich

- syndrome. *The New England Journal of Medicine*. November 2010, 363, str. 1918-1927. ISSN 0028-4793.
- [54] BAHARIN, M.F., DHALIWAL, J.S., SARACHANDRAN, S.V.V., IDRIS, S.Z., YEOH, S.L.. A rare case of Wiskott-Aldrich Syndrome with normal platelet size: a case report. *Journal of medical case reports*. June 2016, 10(1), str. 188. ISSN 1752-1947.
- [55] CANDOTTI, F.. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: here to stay. *The Lancet Haematology*. May 2012, 6(5), str. 230-231. ISSN 2352-3026.
- [56] ALBUQUERQUE, P.D.S.M., POLI, J.L., CASTRO, M.E.P.C.D.. A male infant with eczema and persistent thrombocytopenia, without micro-platelets: an atypical Wiskott-Aldrich syndrome? *World Allergy Organization Journal* [online]. December 2015, 8(1), str. 148 [cit.2019-06-13]. ISSN 1939-4551. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1939-4551-8-S1-A148>.
- [57] HAMOUDA, H. B., MKACHER, N., ELGHEZAL, H., BANNOUR, H., KAMOUN, M., SOUA, H., SAAD, A., SOUISSI, M.M., SFAR, M.T.. Prenatal diagnosis and prognosis of triple X syndrome: 47,XXX. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. November 2009, 38(7), str. 599-603. ISSN 0368-2315.
- [58] CHEN, Y., OU, Z., SONG, B., OUVANG, S., XIE, Y., XUE, Y., SUN, X.. Generation of integration-free induced pluripotent stem cells (GZHMUi001-A) by reprogramming peripheral blood mononuclear cells from a 47,XXX syndrome patient. *Stem Cell research*. August 2017, 23, str. 57-60. ISSN 1873-5061.
- [59] CHIAPPEDI, M., VINCENZI, S., DOLCI, R., LUCA, S.D., BEJOR, M.. Gilles de la Tourette's syndrome in a patient with 47(XXX syndrome: a case report. *Journal of Medical Case reports* [online]. December 2011, 5, str. 542 [cit.2019-06-13]. ISSN 1752-1947. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-542>.
- [60] JANOŠOVÁ, P.. *Dívčí a chlapecká identita*. 1. Vyd. Praha: GRADA, 2008, 285 s. ISBN 978-80-247-2284-9.
- [61] RAFIQUE, M., ALOBAID, S., AL-JAROUDI, D.. 47,XXX syndrome with infertility, premature ovarian insufficiency, and streak ovaries. *Clinical case reports* [online]. June 2019, 7(6), str. 1238-1241 [cit.2019-06-13]. ISSN 2050-0904. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ccr3.2207>.
- [62] KIM, I. V., KHADILKAR, A.C., KO, E., Y., SABANEGH, E.S.. 47, XYY syndrome and Male infertility. *Reviews in Urology* [online]. 2013, 15(4), str. 188-196 [cit.2019-

- 06-14]. ISSN 1523-6161. Dostupné z:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922324/>.
- [63] ABEDI, M., A., SAKHINIA, E.. Rare 48, XYY syndrome: case report and review of the literature. *Clinical Case Reports* [online]. January 2018, 6(1), str. 179-184 [2019-06-13]. ISSN 2050-0904. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ccr3.1311>.
- [64] LIAO, C., FU, F., ZHANG, L.. Ring chromosome 13 syndrome characterized by high resolution array based comparative genomic hybridization in patient with 47, XYY syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports* [online]. December 2011, 5(3), str. 99 [cit.2019-06-13]. ISSN 1752-1947. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-99>.
- [65] BARDSLEY, M.Z., KOWAL, K., GOSEK, A., AVARI, N., TARTAGLIA, N., WINDER, B., GRIMES, S., ROSS, J.L.. 47, XYY Syndrome: Clinical Phenotype and Timing of Ascertainment. *The Journal of Pediatrics*. October 2013, 163 (4), str. 1085-1094. ISSN 0022-3476.
- [66] JO, W.H., JUNG, M.K., KIM, K.E., CHAE, H.W., KIM, D.H., KWON, A.R., KIM, H.S.. XYY syndrome: a 13-year old boy with tall stature. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. September 2015, 20(3), str. 170-173. ISSN 2287-1012.

Zdroje obrázků

- [1] ŠÍPEK, A. Autozomálně dominantní typ dědičnosti (polydaktylie). In: Genetika – Biologie [online]. 2010-2014 [cit.2019-03-28]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/typy-dedicnosti-v-rodokmenu>.
- [2] Jednovaječná dvojčata. In: Dvojcatka [online]. © 2009. [cit.2019-03-28]. Dostupné z: <https://dvojcatka-cz.webnode.cz/tehotenstvi-s-dvojcaty-/jednovajecna-dvojcata/>.
- [3] Mužský karyotyp s normálním chromozomálním vyšetřením 46, XY. In: Genetika Plzeň [online]. Plzeň, © 2018-2019 [cit.2019-03-28]. Dostupné z: <https://www.genetika-plzen.cz/vysetreni/cytogeneticka-laborator>.
- [4] ŠÍPEK, A. Příklad využití metody FISH. In: Genetika – Biologie [online]. ©2010-2014 [cit.2019-03-28]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/fish>.
- [5] Alport syndrom. In: UNC Kidney Center [online]. Chapel Hill, NC, © 2019 [cit. 2019-03-28]. Dostupné z: <https://unckidneycenter.org/kidneyhealthlibrary/glomerular-disease/alport-syndrome/>.
- [6] WU, L., LU, H., WANG, X., LIU, J., HUANG, CH., YE, J., WANG, Y., JIA, J., ZHAN, S.. Clinical features and sleep analysis of Chinese patients with Fatal familial insomnia. In: Scientific Reports [online]. 15. June 2017 [cit.2019-03-28]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-03817-3>.
- [7] Botoxové injekce. In: Estetika Zbraslav [online]. Zbraslav [cit.2019-03-28]. Dostupné z: <https://www.estetikazbraslav.cz/inpage/botulotoxinove-injekce/>.
- [8] VACEK, P.. Kraniosynostóza – před operací. In: Plzeňský deník [online]. Plzeň [cit.2019-03-28]. Dostupné z: <https://plzensky.denik.cz/galerie/kraniosynostozaremodelace-lebky-130326.html?photo=3&back=1739883677-2064-46>.
- [9] LIU, L.. Wiskott-Aldrich syndrome. In: Medbullets Step 1 [online]. June 2017 [cit. 2019-06-15]. Dostupné z: <https://step1.medbullets.com/immunology/105004/wiskott-aldrich-syndrome>.
- [10] PHELPS, L.. Human karyotypes for teaching: (47, XXX Trisomy X). In: ZooWeb [online]. 1998, University of Wisconsin [cit. 2019-06-15]. Dostupné z: <http://worms.zoology.wisc.edu/zooweb/Phelps/47XXX.html>.

- [11] Supermale – XYY syndrome. In: Learning about Electronic [online]. 2017 [cit.2019-06-15]. Dostupné z: <http://www.learningaboutelectronics.com/Articles/Supermale-XYY-syndrome.php>.