

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Kateřina Kovářová

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

Katedra biologických a biochemických věd

Treacher Collinsův syndrom

Kateřina Kovářová

Bakalářská práce

2021

UNIVERZITY OF PARDUBICE
FAKULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
Department of Biological and Biochemical Sciences

Treacher Collins syndrome

Kateřina Kovářov

Bachelor thesis

2021

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Kovářová**
Osobní číslo: **C18246**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Treacher-Collinsův syndrom**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši o Treacher-Collinsově syndromu.
2. Definujte téma z hlediska genetického, klinického a lékařského. Charakteristika onemocnění, historie, příčiny, diagnostika, 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 pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

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

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

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

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Práci s názvem „**Treacher Collinsův syndrom**“ 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., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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 § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne: 16.7.2021

Kateřina Kovářová, v.r.

Poděkování:

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce paní Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D. za ochotu, velkou dávku trpělivosti, přátelský přístup a cenné rady, které mi poskytovala v průběhu psaní této práce. Další poděkování patří mé rodině za to, že mi vůbec umožnila studovat na vysoké škole a taky za to, že mně po celou dobu studia podporovala finančně, ale hlavně psychicky.

ANOTACE

Tato bakalářská práce je věnovaná Treacher Collinsově syndromu. Tento syndrom se projevuje mutací genů TCOF1, POLR1C nebo POLR1D a je lokalizován na 5., 6. nebo na 13. chromozomu. V práci je zahrnutá charakteristika tohoto onemocnění, stručná historie, příčiny vzniku daného syndromu, dále diagnostika onemocnění a následná terapie. Práce též obsahuje kazuistiku syndromu a jsou zmíněny i syndromy podobné TCS.

KLÍČOVÁ SLOVA

Treacher Collinsův syndrom, mutace, TCOF1, POLR1C, POLR1D

TITLE

Treacher Collins syndrome

ANNOTATION

This bachelor thesis is devoted to Treacher Collins syndrome. This syndrome is manifesting by mutation of TCO1F, POLR1C or POLR1D gens and it is located of 5th, 6th or 13th chromosome. In this thesis is included characteristics of this disease, brief history, causes of the syndrome, hereafter diagnostics and therapy. The thesis also includes case report of the syndrome and mentiones syndromes similar to TCS.

KEYWORDS

Treacher Collins syndrome, mutation, TCOF1, POLR1C, POLR1D

OBSAH

ÚVOD	17
1 GENETICKÉ PORUCHY.....	18
1.1 Poruchy jednoho genu	18
1.1.1 Autozomálně dominantní onemocnění	18
1.1.2 Autozomálně recesivní onemocnění	19
2 TREACHER COLLINSŮV SYNDROM.....	20
2.1 Historie	20
2.2 Příčiny vzniku TCS	21
2.2.1 Embryologie.....	21
2.2.2 Molekulárně genetický podtext.....	21
2.3 Formy TCS	22
2.3.1 TCS lokalizovaný na 5q32-33.....	22
2.3.2 TCS lokalizovaný na 13q12.2.....	23
2.3.3 TCS lokalizovaný na 6p21.1	24
2.4 Patofyziologicko-anatomický obraz	25
2.4.1 Hlava	26
2.4.2 Oči.....	26
2.4.3 Nos a ústa	27
2.4.4 Uši	27
2.4.5 Vlasy	28
2.4.6 Další komplikace	28
2.4.7 Vývoj.....	28
2.4.8 Nejzávažnější případ Treacher Collinsova syndromu	29
2.5 Prognóza	29
2.6 Statistika	30
3 DIAGNOSTIKA.....	32

3.1	Ultrasonografie	32
3.2	Rentgenová vyšetření	32
3.3	Molekulárně genetické testování	32
4	TERAPIE	33
4.1	Tracheostomie	34
4.2	Chirurgická a plastická léčba.....	34
4.3	Stomatologická léčba.....	35
4.4	Léčba sluchu	35
4.5	Léčba zraku.....	35
4.6	Psychologická léčba	36
4.7	Potenciální léčba.....	36
5	PREVENCE.....	37
6	KAZUISTIKA	38
6.1	Dívka s Treacher Collinsovým syndromem	38
6.2	Chlapec s Treacher Collinsovým syndromem.....	38
7	SYNDROMY PODOBNÉ TCS	40
7.1	Nagerův syndrom	40
7.2	Millerův syndrom	41
7.3	Goldenharův syndrom	43
9	ZDROJE CITOVANÉ LITERATURY	46
10	ZDROJE OBRÁZKŮ.....	51

SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

Obrázek 1: <i>Typický rodokmen autozomálně recesivního onemocnění</i>	19
Obrázek 2: <i>Diagram chromozomu 5 s označením lokusu, na kterém probíhá mutace</i>	22
Obrázek 3: <i>Diagram chromozomu 13 s vyznačeným lokusem, na kterém probíhá mutace</i>	24
Obrázek 4: <i>Diagram chromozomu 6 s vyznačeným lokusem, na kterém probíhá mutace</i>	25
Obrázek 5: <i>Dívka postižena TCS s typickými klinickými příznaky</i>	28
Obrázek 6: <i>Pacientka po narození (vlevo) a v 11 letech (vpravo)</i>	29
Obrázek 7: <i>Procentuální zastoupení osob postižených TCS v ČR a na Slovensku</i>	30
Obrázek 8: <i>Procentuální zastoupení mužů a žen postižených TCS v ČR a na Slovensku</i>	31
Obrázek 9: <i>Pacientka s typickými příznaky Nagerova syndromu</i>	41
Obrázek 10: <i>Žena trpící Millerovým syndromem</i>	43
Obrázek 11: <i>Pacientka s typickými příznaky Goldenharova syndromu</i>	44

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

BAHA	bone-anchored hearing aid, do kosti ukotvené sluchadlo
BeTCS	organizace Be Treacher-Collins
bp	páry bází
CK2	casein kinase II, proteinkináza 2
CT	computer tomography, počítačová tomografie
DHODH	dihydroorotát dehydrogenáza
DNA	deoxyribonukleová kyselina
GS	Goldenharův syndrom
mRNA	mediátorová ribonukleová kyselina
MS	Millerův syndrom
NBS1	NBS1 protein
NS	Nagerův syndrom
ORL	otorhinolaryngologie
p53	supresorový gen p53
PLK1	polo-like kinase 1
POLR1B	RNA Polymerase I Subunit B, RNA polymeráza I podjednotka B
POLR1C	RNA Polymerase I Subunit C, RNA polymeráza I podjednotka C
POLR1D	RNA Polymerase I Subunit D, RNA polymeráza I podjednotka D
RNA Pol I	RNA Polymerase I, RNA polymeráza I
RNA Pol III	RNA Polymerase III, RNA polymeráza III

RNA	ribonukleová kyselina
rRNA	ribozomální ribonukleová kyselina
RTG	rentgen
SF3B4	Splicing Factor 3b Subunit 4, Faktor sestřihu 3b podjednotka 4
TCOF1	Treacle Ribosome Biogenesis Factor 1, Faktor biogeneze ribozomu melasy 1
TCS	Treacher Collinsův syndrom

TERMINOLOGIE

Adherující leukom: přirostlé bělavé zakalení rohovky [1].

Akrofaciální dysostóza: vývojová porucha související s deformitami kostí na ruce a kostí v obličeji [2].

Amblyopie: tupozrakost [1].

Ankylóza: kostěné nebo vazivové spojení, které vzniká v důsledku úrazu, onemocnění nebo chirurgického zákroku a nahrazuje tak původní spojení; projevuje se např. ztuhlostí či sníženou pohyblivostí kloubu [1].

Anoftalmie: vrozená absence oka [3].

Aplázie: nevyvinutí nebo úplné chybění orgánu [1].

Apoptóza: programovaná smrt buňky [1].

Atrézie: nevyvinutí nebo vrozené zúžení tělních otvorů [1].

Dermoid: cysta, která obsahuje kožní maz a chlupy (ty se tvoří a vyrůstají ze stěny cysty) [1].

Duplikace: zdvojení genu [1].

Dysmorfie: tvarová anomálie [4].

Dysplázie: porucha vývoje a růstu těla či orgánů [1].

Ektropion: otočení dolních víček ven takovým způsobem, že jde vidět jejich vnitřní povrch [5].

Epitéza: protéza ze silikonu, která vypadá jako ucho [6].

Epitympanický prostor: prostor ve středním uchu [7].

Hypertelorismus: nadměrná vzdálenost očí [1].

Hypoplázie: neúplné vyvinutí orgánu [1].

Choanální stenóza: kostěný či membránový uzávěr na hranici nosní dutiny a nosohltanu [8].

Inzerce: začlenění genetické informace do chromozomu [9].

Kamptodaktylie: bolestivé napětí svalů omezující pohyb prostředního kloubu prstů, zejména malíčku [10].

Kolobom: defekt duhovky nebo jiných struktur oka [1].

Kryptorchismus: porucha sestupu varlat (zůstávají např. v tříselném kanálu) [1].

Laterální kefalogram: přístroj pro kefalometrickou analýzu, což je diagnostická metoda, která dává informaci o stavbě kostí obličeje či směru růstu kostí [11].

Malokluze: špatný skus [2].

Mikrocefalie: vývojová vada, projevující se menším obvodem hlavy, než je v normě a spojená s předčasně ukončeným růstem mozku [3].

Mikroftalmie: anomálie, projevující se zmenšením oka [3].

Mikrognatie: zmenšená dolní čelist, zejména se jedná o bradu [1].

Mikrostomie: extrémně malá ústa nebo zmenšení ústního otvoru [1].

Postaxiální: ležící až za osou [2].

Preaurikulární: růst vlasů před uchem až k bokům lícních kostí [12].

Progenitor: kmenová buňka [1].

Proliferace: novotvorba či růst buněk [1].

Stapediální tepna: tepna vyskytující se u embrya, která zmizí ještě před začátkem druhého trimestru; spojuje arteria carotis (krční tepnu) a arteria meningea (plenovou tepnu) [13].

Stenóza: abnormální zúžení [1].

Strabismus: šilhavost [1].

Syndaktylie: vrozené neúplné oddělení prstů nebo jejich srůst [1].

Tetrasomie: přítomnost čtyř chromozomů v diploidním páru [14].

Tracheostomie: chirurgicky vytvořený otvor na krku do průdušnice, který umožňuje pacientům dýchat [1].

Transkripce: přepis genetické informace z DNA do RNA [1].

Trifalangeální palec: vrozená anomálie, při které má jedinec na palci tři články místo dvou [15].

Trisomie: přítomnost tří chromozomů v diploidním páru [2].

Zygomatický oblouk (komplex): jařmový oblouk [1].

ÚVOD

Je velmi pravděpodobné, že se někteří z nás již setkali s Treacher Collinsovým syndromem, aniž by o tom věděli. Proto je cílem této práce rozšířit všeobecné povědomí o tomto syndromu.

V dnešní době existuje spousta známých i méně známých syndromů, které jsou způsobeny genetickými mutacemi. Mezi tato méně známá onemocnění patří i Treacher Collinsův syndrom. Vzhledem k tomu, že se s tímto onemocněním narodí 1 dítě na asi 50 000 zdravých dětí, jedná se o poměrně vzácné onemocnění. O tom vypovídá i to, že v České republice je aktuálně 37 jedinců, trpících tímto syndromem.

Onemocnění je způsobeno mutací genů TCOF1, POLR1D a POLR1C, lokalizovaných na 5., 6. nebo 13. chromozomu. V posledních letech byla zjištěna i mutace genu POLR1B. Tyto mutace u postižených jedinců způsobují kraniofaciální abnormality, spojené s abnormalitami očí a nosu, rozštěpy a deformitami patra a také abnormalitami uší. Všechny tyto abnormality a deformity mohou být spojeny s komplikacemi při dýchání, krmení, případně mluvení. Jedinci trpící TCS mají velmi často i problémy se sluchem. Inteligenčně jsou však, až na pár výjimek, zcela v pořádku.

Dlouhou dobu byl Treacher Collinsův syndrom onemocněním, které se projevilo až po narození jedince. V dnešní moderní době plné vymožeností je možné tento syndrom zachytit už v prenatálním období, a to pomocí ultrazvukového vyšetření, rentgenového vyšetření a molekulárně-genetických testů. Díky těmto testům je možno i zařídít, aby nedošlo k přenosu tohoto onemocnění na další jedince.

Treacher Collinsův syndrom může být též často zaměňován se syndromy jemu podobnými, jako jsou Nagerův syndrom, Millerův syndrom či Goldenharův syndrom. Tyto syndromy popisuje závěrečná kapitola.

1 GENETICKÉ PORUCHY

Stav, který je vyvolaný změnou nebo mutací v sekvenci lidské DNA, se nazývá genetická porucha. DNA obsahuje kód ke tvorbě proteinů. V případě, že se určitá sekvence DNA změní např. vlivem mutace, bude tím zároveň ovlivněn i protein, který je touto sekvencí kódován. Ten pak nemusí fungovat správně či může dokonce úplně chybět.

V souvislosti s tím, kde se tato mutace vyskytuje, může mít malé či žádné fenotypové projevy. Může však vést až k závažné změně a vést ke genetické poruše.

Mutace se dědí od jednoho nebo od obou rodičů. Též k ní může dojít kdykoliv v průběhu našeho života.

Genetické poruchy lze rozdělit do tří typů:

- poruchy jednoho genu
- poruchy celých chromozomů
- multifaktoriální (komplexní) poruchy [16, 17].

1.1 Poruchy jednoho genu

Poruchy jednoho genu neboli monogenní choroby jsou zapříčiněny defektem jednoho genu na autozómech. Monogenní onemocnění se mohou vyskytovat spontánně a bez předchozího výskytu u rodinných příslušníků. Jsou děděny dle Mendelových zákonů.

Monogenní choroby se klasifikují dle typu dědičnosti na:

- Autozomálně dominantní
- Autozomálně recesivní
- Onemocnění vázané na X-chromozom [18].

V současné době je známo asi 10 000 těchto onemocnění [9].

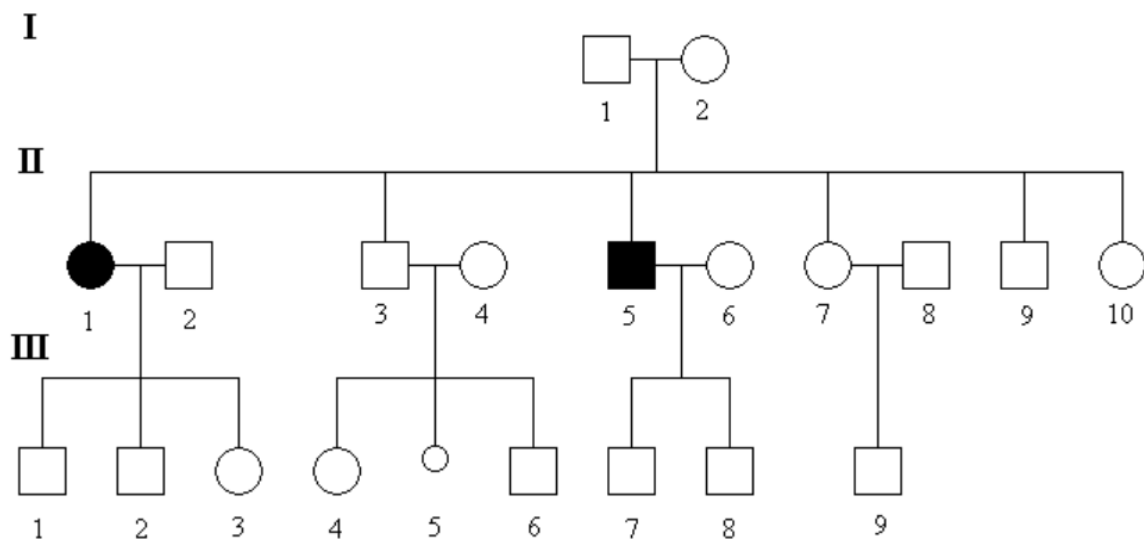
1.1.1 Autozomálně dominantní onemocnění

Dědičnost tohoto onemocnění je umístěna na autozómech a je sledován přenos choroby podmíněný dominantní alelou. Díky tomu se tedy onemocnění projeví u heterozygotů (Aa) i u dominantních homozygotů (AA), protože mají pouze jednu pozměněnou kopii daného genu.

Příkladem takového onemocnění je např. Huntingtonova choroba, achondroplázie, Marfanův syndrom nebo onemocnění, kterým se zabývá předložená bakalářská práce Treacher Collinsův syndrom [9, 16].

1.1.2 Autozomálně recesivní onemocnění

Dědičnost tohoto onemocnění je opět umístěna na autozomálních chromozomech. Je sledován přenos choroby, která je podmíněná recesivní alelou. Onemocnění se následně projeví pouze u recesivních homozygotů (aa), to znamená, že jedinec má daného genu dvě pozměněné verze. Heterozygotní jedinci sice nemusí mít klinické projevy onemocnění, jsou však přenašeči. Pokud se potkají dva přenašeči, je u nich 25% šance, že se jim narodí postižené dítě. Příkladem autozomálně recesivního onemocnění je např. cystická fibróza, fenylketonurie či srpkovitá anémie [9, 16, 18].



Obrázek 1: Typický rodokmen autozomálně recesivního onemocnění. Převzato z: [1]

2 TREACHER COLLINSŮV SYNDROM

Treacher Collinsův syndrom neboli TCS se řadí mezi autozomálně dominantní onemocnění, které může postihovat jak ženy, tak muže [19]. Jde o vzácnou genetickou poruchu, která se vyznačuje kraniofaciálními abnormalitami. „*Tyto abnormality jsou spojeny s nedostatečným rozvojem zygomatického komplexu, lícních kostí, čelistí, patra a úst*“ [20].

Mimo to mohou být jedinci postiženi malformacemi očí či anomáliemi struktury vnějšího a středního ucha. S tím pak může být spojena i ztráta sluchu. V některých případech se mohou vyskytnout i mikrocefalie a zpoždění psychomotoriky. U některých jedinců mohou být příznaky tak mírné, že nemusí být ani diagnostikováni, u jiných se mohou objevit až komplikace ohrožující jejich život. Nejedná se však o progresivní onemocnění [20, 21].

Treacher Collins syndrom spadá dle Mezinárodní klasifikace nemocí pod kód Q00-Q99 nesoucí název Vrozené vady, deformace a chromozomální abnormality. Dále pak pod kódem Q65-Q79, který nese název Vrozené vady a deformace svalové a kosterní soustavy, můžeme najít konkrétní diagnostiku TCS pod kódem Q75.4, nesoucí název Mandibulofaciální dysostóza [19, 22].

2.1 Historie

Jako první tento syndrom popsal Thomson, a to v letech 1846-1847. V některých zdrojích je též uváděno, že v témže roce, nezávisle na Thomsonovi, jednotlivé symptomy popsal i Toynbee. Roku 1889 byl syndrom popsán také Berrym [23].

O rok později, tedy roku 1900, britský chirurg a oftalmolog Edward Treacher Collins popsal symptomy u dvou dětí s malými lícními kostmi a zářezy v dolních víčkách. Následně vypracoval podrobnou klinickou charakteristiku a syndrom tak díky tomu nese jeho jméno. Později pak byla oftalmologem Adolphe Franceschettim a genetikem Davidem Kleinem, kteří oba pocházeli ze Švýcarska, vypracována rozsáhlá studie popisující detailnější přehled jednotlivých symptomů. Díky nim tento syndrom dostal označení „Franceschetti-Klein syndrom“ [23, 24, 25, 26].

Dnes se můžeme setkat s několika označeními tohoto syndromu a to: Treacher Collinsův syndrom, Franceschetti-Klein syndrom, Franceschetti-Zwahlen-Klein syndrom, mandibulofaciální dysostóza či zygoauromandibulární dysplázie [23, 27].

2.2 Příčiny vzniku TCS

2.2.1 Embryologie

Z embryologického hlediska jde o poruchu buněk neurálního hřebenu. Ty migrují do prvního a druhého větrového oblouku. Následně mohou vést k dysplázii, hypoplázii nebo aplázii svalů a kostí, které jsou od těchto oblouků odvozené. To může vést až k bilaterálním a symetrickým změnám. Kritické období embryonálního vývoje je mezi šestým a sedmým týdnem těhotenství [23].

2.2.2 Molekulárně genetický podtext

Treacher Collinsův syndrom se řadí mezi autozomálně dominantní poruchy, v ojedinělých případech má autozomálně recesivní vzor dědičnosti. Má vysoký stupeň penetrance, ale také variabilní fenotypovou expresi [26, 28].

Příčinou tohoto syndromu je mutace na jednom z těchto tří genů: TCOF1, POLR1C či POLR1D. Všechny tyto geny jsou důležité při vývoji kostí a dalších obličejových tkání [23].

V 93 % případů jde však o mutace genu TCOF1. Až v 17 % jde o delece. Ty jsou způsobeny předčasným použitím terminačního kodonu a jsou lokalizovány na exonu 24, následkem je pak zkrácený melasový protein či nesmyslně zprostředkovaný rozpad mRNA. Kromě delecí se vyskytují i inserce a duplikace. Ty mění 1-41 bp v kódujících oblastech genu. Díky těmto mutacím protein ztrácí svoji funkci [29].

Až v 60 % případů tohoto postižení byla zaznamenána spontánní mutace, tedy mutace *de novo* např. vlivem vážného onemocnění během prvních pár týdnů těhotenství. Ve zbylých 40 % dochází ke zdědění zmutovaného genu od rodičů [7, 30].

U POLR1C se jedná o autozomálně recesivní mutaci, u POLR1D pak o autozomálně dominantní či o autozomálně recesivní. Obě však kódují podjednotky, které jsou společné pro RNA Pol I a RNA Pol III. Jak RNA Pol I, tak i RNA Pol III transkribují rRNA [31].

V posledních letech byl identifikován nový gen, a to POLR1B, který je také zodpovědný za TCS. Patogenní varianty, které jsou v podjednotce POLR1B, mohou vyvolat apoptózu, která je závislá na p53 v určité oblasti neuroepitelu. V důsledku toho buňky neurální lišty migrují jinam a vede to ke kranioskeletárním malformacím. POLR1B je již čtvrtým fenotypem syndromu TCS [32].

Protože se geny TCOF1 a POLR1C dědí autozomálně dominantně, pravděpodobnost, že by dítě mohlo zdědit postižení Treacher Collinsovým syndromem je 50 %. Pokud budou však rodiče zasaženého dítěte heterozygoti, pak každý sourozenec dané osoby s autozomálně recesivní variantou syndromu bude mít 25% šanci, že Treacher Collinsovým syndromem bude také trpět nebo bude mít 50% šanci k bezpříznakovému přenášení či nebude ani přenašečem, ani zasaženým [28].

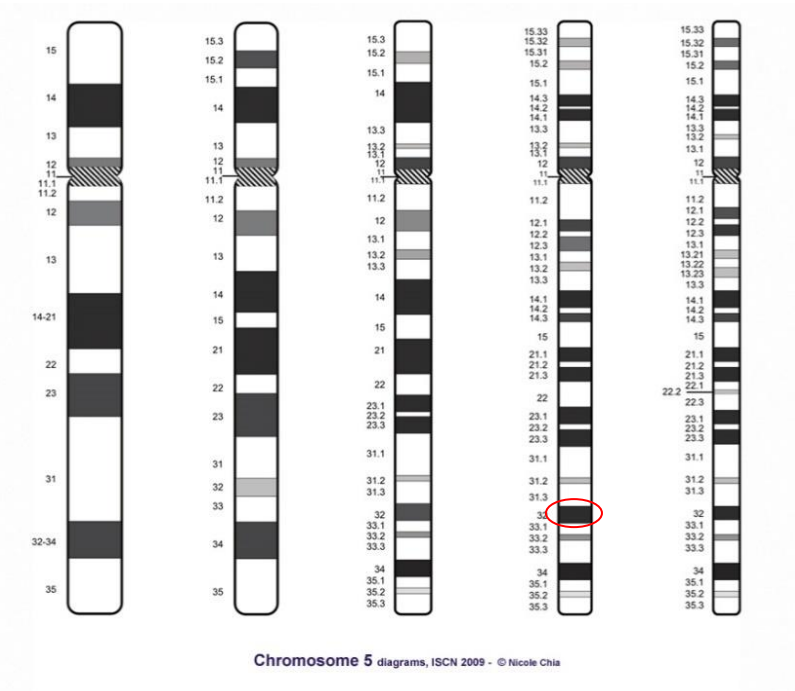
2.3 Formy TCS

2.3.1 TCS lokalizovaný na 5q32-33

Tato forma Treacher Collinsova syndromu je lokalizována na 5. chromozomu, konkrétně na lokusu 5q32-33 a je způsobena mutací genu TCOF1. Je klasifikován jako TCS fenotypu 1 [33].

Chromozom 5 je jedním z největších lidských chromozomů. Skládá se z dlouhého (q) a krátkého (p) raménka, které je několikanásobně kratší [34].

Pokud dojde k delecí nebo duplikaci ramének či k tetrasomii raménka p, dojde i ke chromozomovým vadám. Ty jsou sice slučitelné se životem, avšak jsou spojeny s mnohočetnými vadami či mentální retardací [34].



Obrázek 2: Diagram chromozomu 5 s označením lokusu, na kterém probíhá mutace. Upraveno dle: [2]

TCOF1, celým názvem Treacle Ribosome Biogenesis Factor 1, je gen, kódující protein s nízkou složitostí, zvaný melasa. Ta funguje při zahájení transkripce RNA Pol I i při zpracování ribozomální rRNA [29, 31, 33].

Melasa má jedinečné N a C konce s rozsáhlou reprodukční oblastí, obsahující místa sdílené s nukleolárními transportními proteiny. Proto je považována za nukleolární fosfoprotein, který se podílí na transkripci genu ribozomální DNA [35].

Na N-koncích jsou obsaženy serinové nebo threoninové zbytky. Ty podléhají fosforylaci CK2 a PLK1. Tím působí interakci s melasa vazebnými partnery PLK1 a NBS1 [29].

Při syntéze rRNA hraje TCOF1 důležitou roli. Syntéza rRNA je jedním z kroků, které ovlivňují rychlost biogeneze ribozomů. Kvůli tomu je tedy TCOF1 nezbytný k přežití a proliferaci progenitorů buněk nervového hřebenu. Ty jsou prekurzorem kraniofaciálních kostí, chrupavky i pojivové tkáně [31].

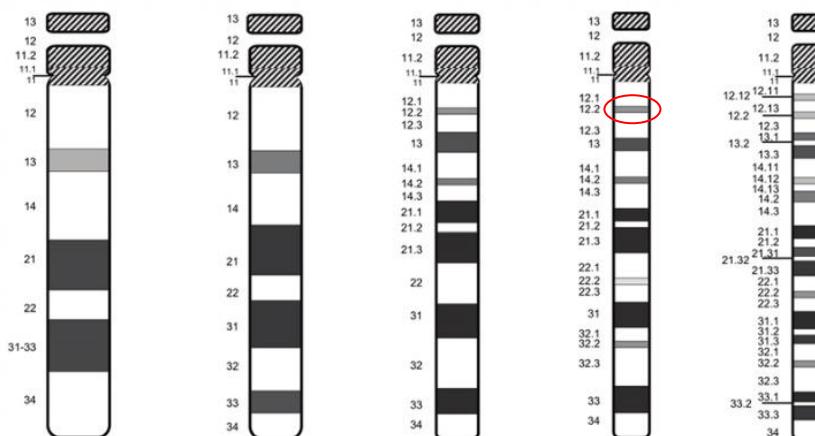
„Vzhledem k tomu, že struktury ovlivněné u pacientů s TCS vznikají z prvního a druhého větrového oblouku během časné embryogeneze, abnormální vývoj v důsledku poloviční nedostatečnosti melasy může být způsoben inhibicí produkce správně modifikované zralé ribozomální RNA (rRNA) a také inhibicí transkripce genu rRNA v prefúzních nervových záhybů během raných stadií embryogeneze, což následně ovlivňuje proliferaci a správnou diferenciaci této embryonální buňky“ [35].

2.3.2 TCS lokalizovaný na 13q12.2

Druhá forma TCS je lokalizovaná na 13. chromozomu, konkrétně tedy na lokusu 13q12.2 a je způsobena mutací genu POLR1D. Tato forma je klasifikována jako TCS fenotypu 2 [36].

Chromozom 13 je jedním z menších lidských chromozomů. Skládá se z dlouhého (q) a krátkého (p) raménko, které je oproti dlouhému asi třikrát kratší [37].

Na tomto chromozomu může dojít např. k delecí raménka q, duplikaci raménka p nebo trisomii. Též je znám i kruhový chromozom 13. Všechny tyto mutace opět vedou k vadám sluchovým se životem, které jsou opět doprovázeny mnohočetnými vadami a mentální retardací. Pokud dojde k trisomii chromozomu 13, dochází ke smrti dětí většinou do 3. měsíce života [37].



Chromosome 13 diagrams, ISCN 2009 - © Nicole Chia

Obrázek 3: Diagram chromozomu 13 s vyznačeným lokusem, na kterém probíhá mutace. Upraveno dle: [3]

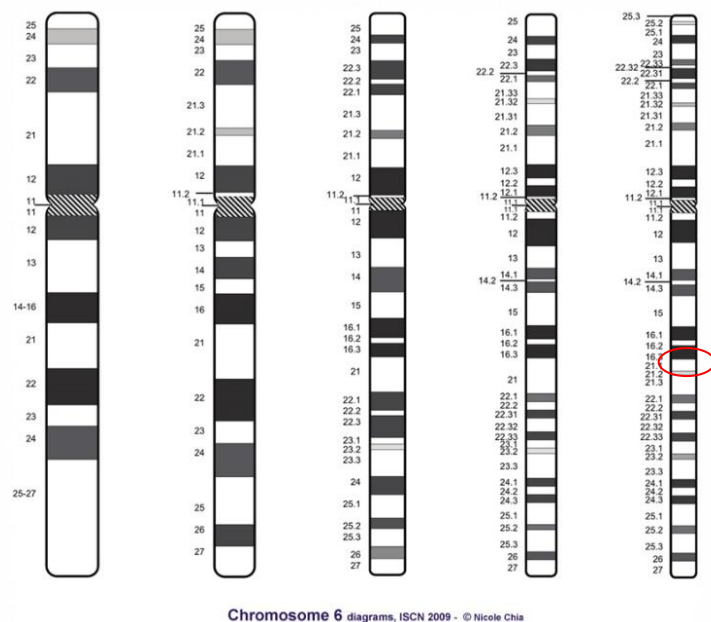
Gen POLR1D při mutaci vykazuje hypoplázií chrupavky a kranioskeletární anomálie, které jsou charakteristické pro TCS. Tím, že při mutaci dojde ke ztrátě funkce, dochází ke snížení biogeneze ribozomů. To má pak za následek smrt neuroepiteliálních buněk. Dalším následkem je nedostatek migrujících buněk nervového hřebenu – ten je základem kranioskeletárních defektů [31].

2.3.3 TCS lokalizovaný na 6p21.1

Poslední forma syndromu je lokalizována na 6. chromozomu, konkrétně na lokusu 6p21.1 a je způsobena mutací genu POLR1C. Je klasifikován jako TCS fenotypu 3 [38].

Chromozom 6 je také řazen k jednomu z větších lidských chromozomů. Je složen z krátkého (p) raménka, které je asi o polovinu kratší než dlouhé (q) raménko [39].

Může dojít k delecí ramének p i q nebo duplikaci raménka q. Též je znám kruhový chromozom 6. Dojde-li k těmto vadám, budou opět spojeny s mnohočetnými vadami a mentální retardací [39].



Obrázek 4: Diagram chromozomu 6 s vyznačeným lokusem, na kterém probíhá mutace. Upraveno dle: [4]

POLR1C funguje stejně jako POLR1D, protože oba kódují stejné podjednotky, které jsou společné pro RNA Pol I a RNA Pol III [31].

Stejně jako POLR1D, tak i POLR1C vykazuje při mutaci hypoplázii chrupavky a kranioskeletární anomálie. Opět také dochází ke ztrátě funkce, čímž dojde ke snížení biogeneze ribozomů a tím zase dojde ke smrti neuroepiteliálních buněk a k nedostatku migrujících buněk nervového hřebenu, který je podkladem pro vznik kranioskeletárních defektů [31].

2.4 Patofyziologicko-anatomický obraz

Klinické příznaky jsou na rozdíl od příčin vzniku popsány velice detailně a charakteristicky. Ve velké většině se jedná o patologie struktur prvního a druhého oblouku hltanu. Od klasických rozštěpů a jiných kraniofaciálních onemocnění, které obvykle postihují pouze jednu stranu obličeje, je Treacher Collinsův syndrom jiný v tom, že postihuje obě strany. Jedná se tedy o onemocnění, označované jako bilaterální.

Obvykle jsou abnormality obličeje symetrické, není to však pravidlem. Zároveň jde o abnormality vrozené. Také závažnost klinických příznaků se může lišit jedinec od jedince, a to i pokud jde o rodinné příslušníky. Může se dokonce stát, že někteří jedinci mohou mít

klinické příznaky tak mírné, že nemusí být vůbec diagnostikováni. Naopak se pak můžeme setkat s jedinci, kteří mají tak závažné abnormality, že mohou mít komplikace, které mohou až ohrožovat jejich život. Takovými komplikacemi myslíme např. respirační potíže [20, 26].

2.4.1 Hlava

Pro jedince s TCS jsou typické nedostatečně vyvinuté či úplně chybějící lícni kosti. Díky tomu může obličej těchto jedinců vypadat jako by byl plochý nebo propadlý. Dolní čelist je též hypoplastická. Brada a celá dolní čelist tak vypadá až neobvykle malá. Struktury kostí, ukotvující části dolní čelisti ke svalu, mohou být též neobvykle ploché nebo můžou chybět úplně. Z profilu můžeme pozorovat typický „ptačí vzhled“ jedince.

U kojenců se může objevit hypoplázie hltanu, což znamená, že mají nedostatečně vyvinuté hrdlo. Pokud se je k tomu navíc nedostatečně rozvinutá dolní čelist, mohou mít kojenci problémy s krmením nebo s dýcháním. Problémy s dýcháním se mohou projevit obstrukční spánkovou apnoí. Ta je charakterizována jako opakované krátké přerušování normálního dýchání během spánku [20].

2.4.2 Oči

Oči postižených jedinců mají antimongoloidní sklon, tzn. sklon víček je směrem dolů. Díky tomu má obličej jedince trpícího TCS smutný vzhled.

Měkké tkáně okolo oka jsou hypoplastické a mají tenkou kůži na dolním víčku. Dále mají oslabené nebo chybějící svaly orbicularis oculi (svaly štěrbinu oční) a Meibomské žlázy. Popsány byly také zářezy víček, periorbitální dermoidy, kolobomy nebo atrézie slzného kanálku. Na víčkách si můžeme všimnout nepřítomnosti či částečné nepřítomnosti řas, a to především na víčkách dolních. U některých jedinců byl popsán i hypertelorismus.

Je možné, že oko jako takové, bude zasáhnuto ztrátou zraku nebo strabismem. Kromě těchto onemocnění byl prokázán i výskyt vrozeného šedého zákalu a v ojedinělých případech také výskyt mikroftalmií nebo anoftalmií.

I přes všechna tyto oční onemocnění, mají postižení jedinci vždy alespoň jedno oko s normálním viděním [7, 20, 24, 26].

2.4.3 Nos a ústa

Mezi nejběžnější nálezy syndromu patří: hypoplázie obličejových kostí, hlavně dolní čelisti a hypoplázie zygomatického komplexu.

Následkem toho může dojít k nesprávnému zarovnání neboli okluzi zubů a také ke tvorbě předkusu, s tím, že zubů může být méně, než je u zdravého jedince, mohou být rozmístěny daleko od sebe nebo na nesprávném místě. Patro může být vysoce klenuté. V některých případech se může objevit rozštěp patra. Pokud se jedná o závažnou formu syndromu, chybí zygomatický oblouk úplně.

Ke komplikacím při dýchání dochází u těžce postižených pacientů v důsledku následujících faktorů:

- je přítomna maxilární hypoplázie, která je náchylná k zúžení nosních průchodů a vede tak k choanální stenóze či atrézii
- je přítomna mandibulární mikrognatie a jazyk, který je posunutý dozadu překáží v hypofaryngeálním a orofaryngeálním prostoru

Dále byly popsány nosní deformity či mikrostomie [7, 24].

2.4.4 Uši

Mezi abnormality zevního ucha patří změna jejich tvaru, velikosti či polohy. Vnější ucho může dokonce chybět úplně.

Mohou být spjaty s atrézií či stenózou zevních zvukovodů. Má se za to, že za vodivou ztrátu sluchu může ankylóza, hypoplázie či absence kůstek ucha, případně hypoplázie dutin středního ucha. Stavba vnitřního ucha je zpravidla normální [7, 12].

„Radiografická analýza středního ucha pacientů s TCS odhalila nepravidelné nebo chybějící sluchové kůstky s fúzí mezi základy malleus a incus, částečnou absencí svorek a oválného okénka nebo dokonce úplnou absencí středního ucha a epitympanického prostoru. V důsledku toho je oboustranná vodivá ztráta sluchu u pacientů s TCS běžná, zatímco smíšená nebo sensorineurální ztráta sluchu je vzácná“ [7].

2.4.5 Vlasy

Jedincům s TCS rostou vlasy před uchem až po boky lícní kosti, takovému růstu se říká „preaurikulární posunutí vlasů“ [12].



Obrázek 5: *Dívka postižena TCS s typickými klinickými příznaky. Převzato z: [5]*

2.4.6 Další komplikace

Mimo abnormality okem viditelné, mohou mít jedinci s TCS navíc také třeba gastrointestinální malformace nebo vrozené srdeční vady [20].

2.4.7 Vývoj

Rozštěpy patra, problémy s čelistí, dýchacími cestami nebo případná ztráta sluchu může vést ke špatnému rozvoji řeči či jazyka. V jednom výzkumu byla zkoumána u 19 postižených jedinců různého věku artikulace, hlas, srozumitelnost a nazální rezonance. U 11 jedinců byla zaznamenána špatná formulace souhlásek. U 9 jedinců pak byla zjištěna zvýšená huhňavost. U 12 jedinců se projevila i změna hlasu. Šlo především o chrapot a změnu výšek hlasu. Odchyly řeči byly zaznamenány u všech věkových skupin, ale pouze u dětí byla zaznamenána výrazně snížená srozumitelnost než u ostatních. Řeč korelovala se závažností příznaků TCS, především pak s malformacemi úst.

Jedinci nemají obvykle narušenou inteligenci ani psychomotorický vývoj, jsou však hlášeny i případy, kdy byly zaznamenány mozkové a behaviorální anomálie. Mezi takové anomálie se řadí mikrocefalie a kognitivní myšlení.

Pouze asi v 5 % případů tohoto onemocnění jsou známy vývojové deficity či neurologické problémy, které jsou spojeny s psychomotorickým zpožděním [20, 40].

Postižení jedinci nemusí mít všechny klinické příznaky, které byly popsány, ale pouze některé [20].

2.4.8 Nezávažnější případ Treacher Collinsova syndromu

Jedná se o dívku, která se narodila v březnu roku 2003. Celosvětově je známá jako „Dívka narozená bez tváře“, protože jí v obličeji chybí kolem 40 % kostí. Jde tedy zatím o nejzávažnější případ Treacher Collinsova syndromu, který byl zaznamenán.

První operaci podstoupila, když jí bylo jen 5 dní. Jednalo se o zavedení tracheostomické trubice. Do svých 6 let podstoupila asi 30 operací a v 11 letech jich měla za sebou už kolem 45.

Aktuálně není známo, kolik operací má za sebou do letošního roku a ani zda stále žije. Zároveň se též nikde nepíše, zda byla její inteligence narušena či nikoliv [41].



Obrázek 6: *Pacientka po narození (vlevo) a v 11 letech (vpravo).* Převzato z: [6]

2.5 Prognóza

Pokud nejsou problémy s dýcháním, jedinci postižení TCS vyrostou do dospělosti. Délka jejich života může být stejná jako u zdravé populace. Inteligence není obvykle narušena.

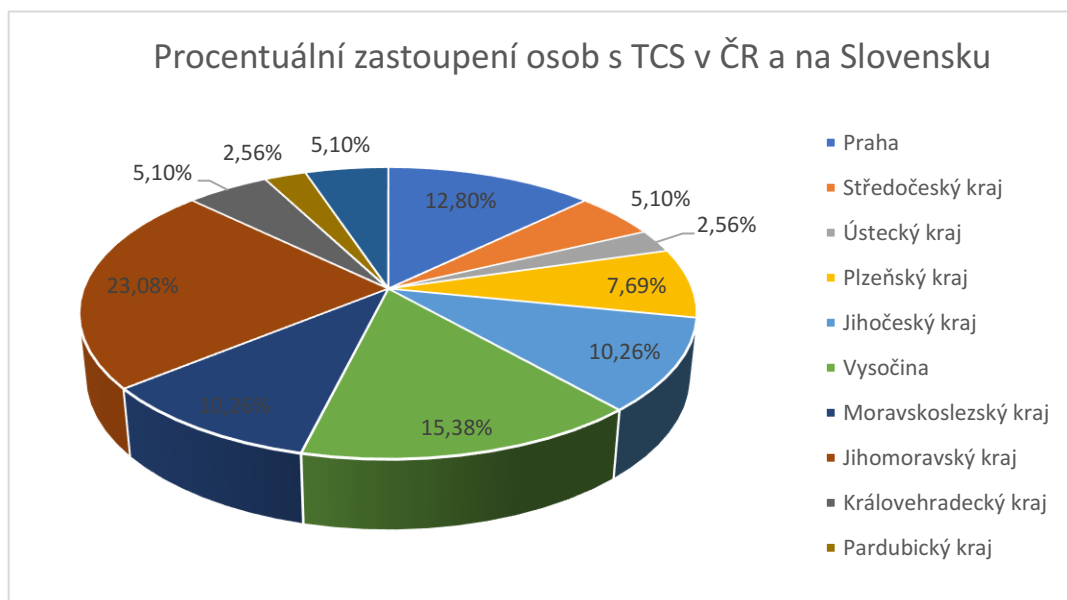
Jsou ale známy i případy, kdy příznaky Treacher Collinsova syndromu byly tak závažné, že vedly k perinatální smrti [5, 12, 30].

2.6 Statistika

Onemocnění Treacher Collinsovým syndromem postihuje ženy i muže ve stejném počtu. Prevalence onemocnění syndromem je 1:10 000 až 70 000. Nejčastěji se však uvádí prevalence 1:50 000, to znamená, jedno narozené dítě postižené Treacher Collinsovým syndromem na 50 000 zdravých dětí [27, 28].

Česká republika uvádí k datu 31. 12. 2020 konkrétně 10 701 777 obyvatel [42]. Jednoduchým výpočtem tak můžeme předpokládat, že v České republice žije 214 lidí postižených tímto syndromem.

Dle organizace Be Treacher-Collins, zkráceně BeTCS, bylo k červenci roku 2020 evidováno 39 lidí s Treacher Collinsovým syndromem v České republice a na Slovensku, respektive 37 lidí v ČR a 2 lidé na Slovensku [43].



Obrázek 7: Procentuální zastoupení osob postižených TCS v ČR a na Slovensku. Upraveno dle: [7]

Jak můžeme vidět v grafu (viz Obr. 7), nejvíce jedinců s tímto syndromem žije v Jihomoravském kraji. Konkrétně jich zde žije 9, což je 23,08 % pacientů trpících syndromem Treacher-Collins. Druhým krajem, kde žije nejvíce jedinců postižených TCS je kraj Vysočina, kde žije 6 pacientů s tímto onemocněním, což je 15,38 %. Třetím krajem, kde byli zaznamenáni jedinci žijící se syndromem Treacher-Collins je Středočeský – konkrétně Praha, ve které žije 5 pacientů s TCS, to je v procentuálním zastoupení 12,80 %. Po jednom člověku pak s tímto syndromem žije v Pardubickém a Ústeckém kraji. V Karlovarském, Libereckém, Olomouckém či Zlínském kraji [44] nebyl zatím zaznamenán žádný jedinec s tímto syndromem.

Co se týče zastoupení mezi muži a ženami v České republice a na Slovensku, kteří jsou tímto syndromem postiženi, bylo ke konci roku 2020 evidováno 19 mužů a 23 žen (viz Obr.8) [6].



Obrázek 8: Procentuální zastoupení mužů a žen postižených TCS v ČR a na Slovensku. Převzato dle: [8]

Pokud vezmeme v úvahu, že je na světě asi 7,8 miliardy lidí [45], můžeme předpokládat, že Treacher Collinsovým syndromem bude postiženo asi 156 000 jedinců, což jsou 0,002 % populace.

3 DIAGNOSTIKA

Treacher Collinsův syndrom je jedním ze syndromů, které lze rozpoznat ihned po narození. Ovšem lze ho diagnostikovat i prenatálně, a to díky nálezům na ultrasonografii.

Diagnóza jako taková je určena na základě podrobného klinického hodnocení, dále na základě osobní anamnézy pacienta a identifikace charakteristických fyzických rysů.

Mezi metody, díky kterým můžeme Treacher Collinsův syndrom diagnostikovat, patří: specializovaná rentgenová vyšetření a molekulárně genetické testování [20, 23].

3.1 Ultrasonografie

Ultrasonografie, zkráceně ultrazvuk, je metoda, která může v prenatálním období odhalit charakteristické rysy, které by mohly poukazovat na Treacher Collinsův syndrom [20].

3.2 Rentgenová vyšetření

Rentgenová vyšetření slouží k odhalení kraniofaciálních abnormalit či dalších malformací, mezi které patří např. absence kůstek ucha. Dále můžeme díky rentgenovému vyšetření zjistit i rozsah těchto malformací a abnormalit [20].

3.3 Molekulárně genetické testování

Toto testování slouží k potvrzení diagnózy, že se opravdu jedná o Treacher Collinsův syndrom a bývá prováděno v komerčních a akademických výzkumných laboratořích. Během tohoto testování se detekuje mutace na genech TCOF1, POLR1B, POLR1C a POLR1D. Detekci těchto mutací lze provést už i prenatálně, a to aminocentézou a odběrem choriových klků. Prenatální detekce mutací na genech TCOF1, POLR1B, POLR1C a POLR1D se však neprovádí běžně, ale pouze v případě, že postižení Treacher Collinsovým syndromem bylo zjištěno u člena rodiny [20].

4 TERAPIE

Léčba, jako taková u TCS, neexistuje. Lze se pouze individuálně zaměřit na specifické příznaky postiženého pacienta a pokusit si je minimalizovat. Kromě specifických příznaků, je nutno brát v potaz i věk, rozsah abnormalit a celkové zdraví pacienta.

U novorozenců postižených TCS, se často řeší dýchací problémy a správné fungování dýchacích cest. V tomto období se nejčastěji provádí zákrok zvaný tracheostomie.

V 6 měsících až 2 letech života se provádí rekonstrukce rozštěpů patra, nejčastěji je však prováděna do 1. roku života, kvůli správnému a včasnému rozvoji řeči, ale také proto, aby postižení jedinci neměli problémy s polykáním a tím pádem i s krměním.

Mezi 5. a 7. rokem se provádí rekonstrukce tváře – brady, čelisti, lícních kostí a očních víček. Po 6. roce se též provádí i korekce uší.

Další velice důležitou součástí terapie je i stomatologická a ortodontická léčba. Často je v rámci této léčby nutná další operace čelistí, ta se však provádí až po 15. roce života, kdy je vývoj čelistí ukončen. Mimo to je nutný i logopedický dohled, aby byla zajištěna správná komunikace jedince s okolím.

Mimo výše uvedené léčebné postupy se do léčby TCS zahrnuje také rekonstrukce a oprava nosu, léčba očí a očních vad, léčba sluchu či hluchoty a pomoc psychologů.

V posledních pár letech se objevují i potenciální postupy léčby, jako je přidávek kmenových buněk do chrupavek či kostí. To má vést k efektivnějším výsledkům chirurgické léčby deformit obličeje a lebky. Dalším potenciálním postupem je léčba stále vyvíjejícího se embrya. Principem je genetická manipulace a následné zablokování funkce genu p53. Ani u jedné metody však zatím nebylo potvrzeno, že by tyto léčebné postupy byly opravdu účinné.

Jde tedy o spolupráci specialistů z několika odvětví, jako jsou stomatologové, ortodontisté, plastiční chirurgové, oftalmologové, genetici, psychologové, logopedi a další specialisté. Ti mohou komplexně naplánovat léčbu tak, aby vyhovovala potřebám daného jedince.

Postižení jedinci bývají v pravidelných intervalech sledováni, aby se zabránilo jistým abnormalitám, spojených se syndromem. Nejčastěji se kontroluje sluch, aby se předešlo jeho případné ztrátě a také, aby byl zajištěn správný vývoj řeči [6, 20, 46].

4.1 Tracheostomie

Tracheostomie je chirurgický zákrok, při kterém se do krku zavede tracheostomická trubice, vedoucí až do průdušnice, která umožní pacientům dýchat.

Provádí se u lidí v kritickém stavu s dýchacími problémy, vyžadující delší ventilaci, kvůli možnému respiračnímu selhání. Čím dál častěji se tracheostomie provádí i u dětí, přesto se jedná o méně než 3 % pacientů.

Tracheostomická trubice slouží tedy k přetlakové ventilaci, k zajištění průchodnosti cest dýchacích a k čištění dýchacích cest. Mohou být různě velké, manžetové či poutané. Uvnitř jsou trubice vybaveny kanylou, která se musí v pravidelných intervalech vyměňovat – zpravidla asi 1x týdně. Zejména u dětí je nutné kanylu čistit každý den, u čerstvě narozených dětí je dokonce nutné čistit kanylu několikrát za den. U dětí je totiž riziko nežádoucích účinků spojených s tracheostomií s následkem úmrtnosti vyšší než u dospělých jedinců.

Tracheostomie může být stavem dočasným i trvalým. U pacientů s TCS rozhoduje o odstranění tracheostomické trubice vývoj obličeje a dýchacích cest. Hlavně ale záleží na rozhodnutí lékaře, který musí zhodnotit stav pacienta a brát v potaz všechna rizika, která jsou s odstraněním tracheostomie spojena [6, 47, 48, 49].

4.2 Chirurgická a plastická léčba

Jak již bylo zmíněno výše, chirurgickými nebo plastickými zákroky lze některé abnormality obličeje minimalizovat či jimi výrazně zlepšit život postiženého jedince. Takovým zákrokem může být např. rekonstrukce rozštěpů patra. Tím se výrazně zlepší problémy s polykáním.

Kromě rozštěpů patra jsou operovány i čelisti. K těmto operacím však dochází až po 15. roce, protože v tomto období jsou už čelisti plně vyvinuty. Rekonvalescence je však delší a náročnější. Mimo čelisti mohou být operovány i lící kosti, brada a další kosti tváře. Při těchto rekonstrukcích jsou používány na míru zhotovené umělé výplně.

Dalším zákrokem může být rekonstrukce uší. Při těchto operacích se využívají chrupavky ze žeber či uměle vyrobené implantáty. Před pár lety se začaly používat tzv. epitézy, což jsou vlastně protézy ze silikonu vypadající jako zevní ucho. Nevýhodou je ale každodenní lepení „uší“ speciálním lepidlem.

Většina operací se dělá na více částí, protože jsou příliš náročné. Mezi ty méně náročné zákroky pak patří rekonstrukce nosu a očních víček [6, 46].

4.3 Stomatologická léčba

Stomatologická léčba spočívá v použití zubních protéz či implantátů, rovnátek a případně se provádí i chirurgické zákroky [20].

4.4 Léčba sluchu

U některých postižených jedinců vedou abnormality ucha až k vodivé ztrátě sluchu. Ta se kompenzuje ve velké většině případů naslouchadly BAHA, která jsou známá i pod názvem Cochlear.

Naslouchadla BAHA jsou tvořena titanovým šroubem, který je implantován do spánkové kosti. Šroub je připojen k naslouchadlu. Díky tomuto spojení jsou vibrace vedeny kostí z naslouchadla do lebky a jedinec tak má možnost opět slyšet. Operace, při které je šroub implantován do kosti, se provádí okolo 10. roku. Velkou výhodou těchto naslouchadel je to, že se mohou implantovat i jedincům, kterým chybí vstup do zvukovodu.

Dle nedávných studií jde, především u dětí, o účinnou a bezpečnou metodu znovuoobnovení sluchu.

Nejnovější model naslouchadel na trhu se jmenuje Bonbridge, můžeme ho však najít i pod názvem Medel. Tato naslouchadla fungují na principu přenosu zvuku do naslouchadla s magnetem, které je na rozdíl od BAHA sluchadla implantováno do kosti a je celé pod kůží.

V určitých případech lze uvažovat o operaci abnormalit středního ucha, tím je minimalizován vznik vodivé ztráty sluchu. Rekonstrukce zevního ucha se provádí spíše z kosmetického hlediska [6, 20, 50, 51].

4.5 Léčba zraku

Postiženým jedincům, u kterých byly zjištěny abnormality očí či vady zraku, se doporučuje nosit brýle určené ke korekci či chirurgický zákrok. Ten je však doporučován

pouze v případech, kdy je to opravdu nutné. Protože mají jedinci trpící TCS atypický tvar očí, zásadně se nedoporučuje nosit kontaktní čočky [6, 20].

4.6 Psychologická léčba

Psychologická pomoc je vhodná nejen pro pacienty postižené syndromem, ale také pro jejich rodinné příslušníky. Kvůli jejich typickému vzhledu je totiž pro postižené jedince obtížné zařadit se do společnosti. Často se jedinci setkávají s lítostí nebo jsou dokonce přehlíženi. Pokud jde o děti, je zde velké riziko posmívání se až šikany. Kvůli tomu se může u lidí trpících syndromem objevit pocit méněcennosti a potřeba se skrývat. To pak může mít za následek ztrátu kontaktu s okolním světem, a to může vyvolat mnohem horší psychologické stavy [6].

4.7 Potenciální léčba

Aktuálně jsou vědecky zkoumány dvě potenciální terapie TCS. První z nich je přidavek kmenových buněk do kostí a chrupavek. Tyto kmenové buňky jsou odvozeny z tukové tkáně. Prvotní výsledky ukázaly, že tyto buňky pomáhají při opětovném růstu postižených částí obličeje. Jedná se však o běh na dlouhou trať a terapie potřebuje další výzkum.

Druhou terapií je manipulace s genem p53 ještě v době, kdy se embryo teprve vyvíjí. Gen p53 je vlastně protein pomáhající usmrcovat v těle nemocné, nežádoucí či poškozené buňky. Za normálních okolností není aktivován, ale pokud se aktivuje v dobu, kdy to není normální, dochází ke ztrátě buněk nervového hřebenu. To má za následek typické kraniofaciální rysy pro TCS. Momentálně vědci zjišťují, jak funkci tohoto genu inhibovat a také, jak zablokovat mechanismy, které vedou k jeho aktivaci. Zatím bylo zjištěno, že pravidelným požíváním doplňků stravy bohatých na antioxidanty jsou buňky nervového hřebenu chráněny před jejich poškozením během embryogeneze [20, 46].

5 PREVENCE

Vzhledem k tomu, že je syndrom až z 60 % tvořen *de novo* vlivem závažného onemocnění během prvních pár týdnů těhotenství, je důležité, aby se žena v tomto raném stádiu těhotenství vyvarovala infekcím, jako je syfilis, toxoplazmóza nebo zarděnky. Nemusí jít však jen o infekce, ale také o onemocnění jako je diabetes či fenylketonurie. Dále by se těhotná žena měla vyvarovat organickým rozpouštědlům a těžkým kovům.

Druhou možností předcházení onemocnění jsou genetické testy. Ty jsou však prováděny pouze, pokud se u zasaženého člena rodiny potvrdí patogenní varianta genu způsobujícího TCS. Syndrom tak může být včas odhalen a rodiče se mohou rozhodnout, resp. poučenou volbou těhotné ženy lze rozhodnout o dalším osudu jejich dítěte.

Pokud se jedná o plánované rodičovství a ví se o členu rodiny, který trpí TCS, je zde možnost izolace pouze zdravých buněk. Díky tomu se pak narodí úplně zdravý jedinec i přes to, že jeden z rodičů může být TCS postižen [28, 52].

6 KAZUISTIKA

6.1 Dívka s Treacher Collinsovým syndromem

V době, kdy byla stanovena diagnóza, byla sledována desetiletá dívka, která se hlásila na stomatologii ohledně zkažených zubů.

Rodinná anamnéza: Otec holčičky byl pozitivně diagnostikován na TCS, i když s mírnějšími příznaky.

Vyšetření: Při bližším vyšetření byly odhaleny příznaky typické pro TCS, jako jsou dolů sešikmené oči, propadlé lícní kosti, deformity vnějších uší, kolobomy dolního víčka a retrudovaná brada, která vykazuje tzv. ptačí vzhled. Také bylo zjištěno, že je nosní přepážka odchýlena a otevření úst, že je omezeno. Vyšetření na ORL odhalilo vysoce klenuté patro, předkus a zaplněnou čelist předními zuby. Taktéž byl potvrzen zvyk dýchat pouze ústy a potíže s polykáním. Mimo jiné byly zjištěny i obtíže se sluchem a zhoršené vidění.

Při bližším prozkoumání anamnézy pacientky byla zjištěna její nízká porodní hmotnost, časté horečky v dětství a opožděná řeč.

Léčba: Pacientce byla naplánovaná komplexní ortodontická léčba [53].

6.2 Chlapec s Treacher Collinsovým syndromem

V době, kdy byla zjišťována diagnóza, byl sledován devítiletý chlapec, který se přišel na preventivní prohlídku ke stomatologovi. Stěžoval si na zadržené mléčné zuby v horní přední oblasti úst.

Rodinná anamnéza: Matka pacienta vykazovala stejné rysy, pouze v lehčí formě.

Vyšetření: Chlapec vykazoval dysmorfické rysy v obličeji, jako je mikrocefalie, mikrognatie a hypoplastická čelist. Též se u něj prokázalo vysoce klenuté patro, malokluze, předkus a zachované mléčné přední zuby se spoustou kazů. Při vyšetření na ORL bylo zjištěno, že chlapec má velké převrácené uši, úzkou nosní dutinu, měkké patro visící dolů a trpí vodivou ztrátou sluchu, v době stanovení diagnózy již nosil naslouchátko a podstupoval léčbu řeči a sluchu. Dále bylo zjištěno, že trpí bilaterální neprůchodností rohovky s adherujícím leukomem. Při dalším vyšetření bylo zjištěno, že chlapec je menšího vzrůstu než jeho vrstevníci, má i nižší hmotnost a je bledý. Na obou dolních končetinách mu chyběl druhý prst.

Všechny tyto rysy příznaky a rysy byla diagnostikovány pomocí orthopantomografu, laterálního kefalogramu, CT, RTG a z vyšetření krve.

Léčba: Odstranění mléčných zubů, ošetření kořenových kanálků a následné vložení umělé zubní protézy, aby chlapec mohl žvýkat, dokud mu nenarostou stálé zuby. Také bylo chlapci doporučeno nosit brýle na denní bázi, aby předešel amblyopii (též zvané jako „líné oči“). Naslouchátko bylo ponecháno [24].

7 SYNDROMY PODOBNÉ TCS

Mezi syndromy, které jsou podobné Treacher Collinsově syndromu jsou: Nagerův syndrom, Millerův syndrom a Goldenharův syndrom. Nejvíce podobným syndromem k Treacher Collinsově syndromu je Nagerův syndrom.

7.1 Nagerův syndrom

Nagerův syndrom je vzácné dědičné onemocnění patřící do skupiny, která je komplexně nazývána jako akrofaciální dysostóza. Ta sestává z malformací a abnormalit jak kraniofaciálního skeletu, tak i končetin. Zejména jde o abnormality palce a předloktí.

Poprvé tento syndrom popsal v roce 1948 Nager a de Reynier.

Syndrom je způsoben mutací na genu SF3B4. Ten dává informaci pro tvorbu proteinů, které mají hlavní úlohu v mnoha funkcích lidského těla. Pokud tedy dojde k mutaci tohoto genu, proteinový produkt bude vadný, neúčinný nebo nebude vůbec přítomný. Vzhledem k tomu pak dochází k následujícím abnormalitám a malformacím.

Stejně jako u Treacher Collinsova syndromu, jsou příznaky Nagerova syndromu viditelné ihned po narození. Kraniofaciální rysy jsou v podstatě stejné jako TCS. Nagerův syndrom je však navíc spjat s abnormalitami, které ovlivňují paže a ruce. Jde především o nedokonale vyvinuté palce či až o jejich úplnou absenci. Též může dojít k přítomnosti tzv. trifalangeálního palce a nedostatečného vývoje kostí na předloktí. V některých případech se může objevit i syndaktylie nebo kamptodaktylie. Z důvodu různých abnormalit kostí v předloktí, mohou být předloktí kratší než u zdravých jedinců. Dalším problémem je omezený rozsah pohybu v loktech.

Kromě malformací horních končetin, mohou někteří jedinci trpět i abnormalitami dolních končetin. Jde hlavně o nedostatečně vyvinuté prsty, abnormality chodidel a neobvyklému otáčení palce na noze.

Kromě kraniofaciálních abnormalit a malformací končetin jsou známy i vnitřní malformace. Ty se však objevují pouze ve vážných případech. Jde o malformace ledvin či srdce. K dalším vzácným příznakům patří ještě další kostní abnormality, které jsou spojeny s žebry, páteří a kyčlemi, dále jde pak o bránicovou kýlu nebo nedovyvinutý hrtan.

Diagnóza se stejně jako u TCS stanovuje na základě klinického hodnocení, anamnéze pacienta a nálezů charakteristických fyziologických rysů. Opět můžeme pomocí molekulárně genetického testování potvrdit konečnou diagnózu.

Léčba tohoto syndromu se zaměřuje pouze na specifické příznaky a rysy, které jsou u daného jedince patrné [5, 54].



Obrázek 9: Pacientka s typickými příznaky Nagerova syndromu. Převzato z: [9]

7.2 Millerův syndrom

Tento syndrom je také znám jako postaxiální akrofaciální dysostóza, Genee-Wiedemann syndrom nebo Wildervanck-Smithův syndrom. Jedná se opět o vzácnou genetickou poruchu, která se dědí autozomálně recesivně. Prevalence onemocnění je 1:1 000 000. Stejně jako Treacher Collinsův syndrom, tak i Millerův syndrom je charakterizován kraniofaciálními malformacemi. A stejně jako Nagerův syndrom, tak i Millerův syndrom je spjat s abnormalitami horních končetin, a navíc i s abnormalitami dolních končetin.

Poprvé byl Millerův syndrom popsán v letech 1969-1979 na několika na sobě nezávislých lékařských zprávách.

Syndrom je způsobem mutací v genu DHODH. Pokud dojde k mutaci tohoto genu, dojde tím i k deficitu funkční dihydroorotát dehydrogenázy. Tento enzym má důležitou roli při biosyntéze pyrimidinu, který je obsažen v DNA, RNA a jiných molekulách lidského těla. Způsob, jakým snížené hladiny funkční dihydroorotát dehydrogenázy vedou

k charakteristickým příznakům Millerova syndromu, zatím není znám, protože výzkum příznaků stále probíhá.

Mezi běžné příznaky tohoto syndromu patří kraniofaciální abnormality, jako je nedokonalý vývoj lícních kostí. Dále také až abnormálně malá dolní čelist, rozštěpy patra, zúžení nosních dutin, široký můstek nosu, palpebrální trhliny směřující dolů, úplné chybění tkáně dolních víček včetně absence řas. Na dolních víčkách je pozorován tzv. ektropion, což je otočení dolních víček směrem ven tak, že je odkryt jejich vnitřní povrch. Uši jsou malé, vyčnívající až „kalíškovité“.

Kromě kraniofaciálních abnormalit, trpí jedinci i abnormalitami, které postihují paže a nohy. Objevují se i nepřítomnosti či abnormality prstů na ruce a nohou. Konkrétně jde o čtvrtý a pátý prst. Protože jsou loketní a lýtkové kosti málo rozvinuté, mohou horní a dolní končetiny vypadat kratší než u zdravých jedinců. Dále se může objevit např. nedostatečný vývoj palců či syndaktylie prstů, a to jak na ruce, tak na nohou. Kromě syndaktylie bylo zaznamenáno mezi loketní a vřetenní kostí abnormální spojení kosti a měkkých tkání.

Jsou ale i případy, kdy se projeví další příznaky, jako jsou třeba propadlé hrudní kosti. Ty se projevují tak, že hrudník vypadá jakoby „vyhloubený“. Kromě propadlých hrudních kostí můžeme pozorovat defekty žeber. U kojenců se Millerův syndrom může projevit také tak, že se jim snadno vykloubí boky, u chlapců pak ještě můžeme pozorovat kryptorchismus. Mimo jiné jsou také případy, kdy se u jedinců postižených tímto syndromem objevily poruchy ledvin, gastrointestinálního traktu či srdce.

Diagnóza je stejně jako u Treacher Collinsova a Nagerova syndromu stanovena na základě klinického hodnocení, anamnéze pacienta a nálezů charakteristických fyziologických rysů pro daný syndrom. Díky rentgenovým vyšetřením můžeme určit rozsah kraniofaciálních deformit a abnormalit. Molekulárně genetickými testy pak potvrdíme výslednou diagnózu.

Léčba je opět zaměřena na specifické příznaky a je individuální pro každého postiženého jedince [5, 55].



Obrázek 10: Žena trpící Millerovým syndromem. Převzato z: [10]

7.3 Goldenharův syndrom

Goldenharův syndrom je onemocnění, které je známo pod spoustou dalších názvů, z nichž nejznámější je označení „hemifaciální microstomie“.

Tato choroba postihuje jednu část obličeje, proto je hlavním znakem asymetrie obličeje. Ovlivňuje především vývoj oka, ucha a páteře.

Jde o vzácné onemocnění s prevalencí 1:3 500 až 25 000 na živě narozených dětí a na rozdíl od TCS, NS a MS, které se vyskytují u mužů i žen stejně, GS je častější u mužů.

Poprvé bylo toto onemocnění popsáno Von Arltem roku 1845, roku 1952 Goldenhar popsal syndrom ještě detailněji. Syndrom je tak pojmenován po něm.

Příčina vzniku tohoto syndromu není úplně známá. Existují však teorie, které by k tomuhle onemocnění mohly vést. Jedná se o vaskulární poranění stapediální tepny či o jinou cévní abnormalitu. Toto krvácení vede ke tvorbě hematomu a ischemického prostředí, a to následně vede k nedostatečnému vývoji okolních struktur. Dále se jedná o abnormální migraci buněk nervového hřebenu a interakci s vývojem Meckelovy chrupavky. Ta vychází z prvního větrového oblouku a dále se vyvíjí do dolní čelisti a kůstek ucha. Pokud během morfogeneze dojde ke krvácení, genetické poruše či narušení teratogeny, může být důsledkem jednostranná malformace kůstek ucha, dolní čelisti a také hypoplázie dolní čelisti.

Pokud má žena v těhotenství zvýšenou glykémii, může to vést k tomu, že buňky nervového hřebenu nejsou schopny tolerovat oxidační stres a tím mohou podlehnout apoptóze, která pak vede k anomáliím obličeje a srdce.

Mezi běžné projevy tohoto syndromu patří asymetrie obličeje s tím, že velmi malé procento postižených může mít syndromem zasažené obě strany. Postižení jedinci mají nedovyvinuté svaly obličeje, déle také nedovyvinutou čelist, lící kost nebo kost spánkovou. Také mohou mít rozštěp rtu či patra, různé abnormality očí (jedno oko může chybět úplně), uší či zubů. Též mohou mít neobvykle malá nebo naopak velká ústa. Mimo jiné mohou mít nejrůznější problémy se srdcem, ledvinami a plícemi. Kromě postižení obličeje mohou mít také abnormality páteře či deformované končetiny.

Diagnóza je klasicky stanovena na základě klinických příznaků a anamnézy pacienta. Mohou být využity specializované zobrazovací metody, jako je CT vyšetření, rentgenové vyšetření a ultrazvukové vyšetření. Opět se mohou využít molekulárně genetické testy, které vyloučí jiné onemocnění.

Léčba je opět individuální dle příznaků postiženého jednotlivce [56, 57, 58, 59, 60].



Obrázek 11: *Pacientka s typickými příznaky Goldenharova syndromu. Převzato z: [10]*

8 ZÁVĚR

Od dob, kdy byl Treacher Collinsův syndrom poprvé popsán Thomsonem, prošla změnami jak diagnostika, tak i léčba tohoto syndromu.

Na základě statistických podkladů lze konstatovat, že se výskyt Treacher Collinsova syndromu objevuje vzácně. Velkou zásluhu na tom mají i kvalitní prenatální metody, které mohou být použity pro odstranění mutovaných genů. Tyto metody se využívají především u jedinců, v jejichž rodině se vyskytl jedinec s diagnózou Treacher Collinsova syndromu, a dovolují jim tak přivést na svět zdravého jedince.

Diagnóza spočívá v podrobném prozkoumání anamnézy jak pacienta, tak jeho rodinných příslušníků. Dále pak spočívá v podrobném popisu klinických příznaků a fyzických rysů. K tomuto popisu jsou používány metody, jako je ultrazvuk, rentgen atd.

Léčba je zcela specifická pro daného postiženého jedince dle rozsahu jeho klinických příznaků. Jedná se o komplexní léčbu ve spolupráci stomatologů, plastických chirurgů, oftalmologů, genetiků a dalších specialistů. Jedinci bývají pravidelně sledováni, aby u nich nedošlo ke zhoršení již známých příznaků, případně k rozvoji nových. I přes tato opatření je TCS nevléčitelným onemocněním, ale díky komplexní léčbě lze alespoň zmírnit jeho příznaky.

TCS byl v minulosti často zaměňován s Nagerovým syndromem, který je TCS velmi podobný. U něj se kromě kraniofaciálních abnormalit vyskytují ještě abnormality horních končetin. Konečnou diagnózu však určí až molekulárně genetické testy. Mimo Nagerův syndrom jsou TCS podobné ještě dva syndromy, a to Millerův a Goldenharův syndrom.

V dnešním moderním světě dochází neustále ke zdokonalování diagnostických metod a léčebných postupů. Proto je dost dobře možné, že v následujících letech se budou provádět prenatální vyšetření na geny způsobující TCS i u jedinců, kteří v rodině pacienta s touto diagnózou nemají. Tím pádem tak bude předcházeno vyššímu výskytu tohoto syndromu.

V České republice existuje organizace BeTCS, která vznikla před pár lety, když se manželům Staňkovým narodila dcera Beátka, u které byl Treacher Collinsův syndrom diagnostikován krátce po narození. Tato organizace v dnešní době sdružuje jedince s tímto onemocněním. Zároveň pořádá nejrůznější akce a dává tak tento syndrom do většího povědomí veřejnosti.

9 ZDROJE CITOVANÉ LITERATURY

- [1] *Velký lékařský slovník* [online]. 1998-2021 [cit. 2021-07-07]. Dostupné z: <http://lekarske.slovníky.cz/pojem/transkripce>
- [2] *Zdravě.cz: Encyklopedie - Lékařský slovník* [online]. 2020-2021 [cit. 2021-07-07]. Dostupné z: <https://www.zdrave.cz/nastroje/encyklopedie/lekarsky-slovník/?search%5Bname-RefVal%5D=e&pageId=244>
- [3] *Symptomy* [online]. 2009-2020 [cit. 2021-07-07]. Dostupné z: <https://www.symptomy.cz/nemoc/mikrocefalie>
- [4] SEEMANOVÁ, Eva. *Dysmorfické příznaky - klíč k diagnostice genetických poruch* [online]. 2008 [cit. 2021-07-07]. Dostupné z: <https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2008/05/08.pdf>
- [5] TRAINOR, Paul A. a Brian T. ANDREWS. Facial dysostoses: Etiology, pathogenesis and management. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* [online]. 2013, **163**(4), 283-294 [cit. 2021-07-05]. ISSN 15524868.
- [6] DOJČAROVÁ, Eva. *Treacher-Collins syndrom* [online]. 2021 [cit. 2021-03-31]. Dostupné z: <https://www.sancedetem.cz/treacher-collins-syndrom>
- [7] TRAINOR, Paul A, Jill DIXON a Michael J DIXON. Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. *European Journal of Human Genetics* [online]. 2009, **17**(3), 275-283 [cit. 2021-06-04]. ISSN 1018-4813.
- [8] HYBÁŠEK, Ivan. *Speciální otorinolaryngologie* [online]. 2021 [cit. 2021-07-07]. Dostupné z: <https://www.eorl.cz/kniha/04-NEMOCI-NOSU.pdf>
- [9] AGHOVÁ, Tatiana. *Genetické choroby. Doba Genová* [online]. Praha, 2021 [cit. 2021-04-14]. Dostupné z: <https://doba-genova.cz/geneticke-ochorenia/>
- [10] NĚMEC, Vladimír a Eva BOČKAYOVÁ. *Neobvyklé klinické nálezy na dětských rukách* [online]. 2014 [cit. 2021-07-07]. Dostupné z: <https://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2014/04/03.pdf>
- [11] ŘEHÁČEK, A., M. JANEGA, T. DOSTÁLOVÁ a P. HOFMANOVÁ. *Kefalometrická analýza* [online]. Praha, 2009 [cit. 2021-07-07]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-stomatologie/2009-5/kefalometricka-analyza-souhrnny-referat-30647>
- [12] HUSTON KATSANIS, Sara a Ethylin WANG JABS. *Treacher Collins Syndrome: Synonyms: Mandibulofacial Dysostosis, Treacher Collins-Franceschetti Syndrome* [online]. 2020 [cit. 2021-05-19]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1532/>

- [13] LAURITZEN, A., P. L. LARSEN a P. BONDING. Bilateral Arteria Stapedia Persistens. A Preliminary Report. *Acta Oto-Laryngologica* [online]. 2009, **105**(449), 195-197 [cit. 2021-07-08]. ISSN 0001-6489.
- [14] PIVOŇKOVÁ, Eva. Tetrasomie X, 48 XXXX syndrom - příznaky, projevy, symptomy. *Příznaky - projevy nemoci* [online]. 2015 [cit. 2021-07-08]. Dostupné z: <https://www.priznaky-projevy.cz/geneticke-nemoci/1043-tetrasomie-x-48-xxxx-syndrom-priznaky-projevy-symptomy>
- [15] HOVIUS, Steven E. R., Jacob W. P. POTUIJT a Christianne A. VAN NIEUWENHOVEN. Triphalangeal thumb: clinical features and treatment. *Journal of Hand Surgery (European Volume)* [online]. 2019, **44**(1), 69-79 [cit. 2021-07-08]. ISSN 1753-1934.
- [16] WILGAR, Hannah. What is a genetic disorder?. *Your Genome* [online]. 2014 [cit. 2021-04-14]. Dostupné z: <https://www.yourgenome.org/facts/what-is-a-genetic-disorder>
- [17] Genetic Disorders. *MedlinePlus* [online]. 2021 [cit. 2021-04-14]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/geneticdisorders.html>
- [18] KRAMER, Cas, Nicola SUTER-GIORGINI a Julian BARWELL. Monogenic Disorders (Single Abnormal Gene). *University of Leicester* [online]. 2005-2016 [cit. 2021-04-25]. Dostupné z: <https://www2.le.ac.uk/projects/vgec/healthprof/topics/patterns-of-inheritance/patterns-of-inheritance-conditions>
- [19] Treacher Collins syndrom (TCS). *Život se syndromem* [online]. 2015 [cit. 2021-03-14]. Dostupné z: <https://www.zivotsesyndromem.cz/treacher-collins-syndrom-tcs/>
- [20] Treacher Collins Syndrome. *National Organization for Rare Disorders* [online]. 2019 [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/treacher-collins-syndrome/>
- [21] FAN, Xinmiao, Yibei WANG, Yue FAN, Huiqian DU, Nana LUO, Shuyang ZHANG a Xiaowei CHEN. TCOF1 pathogenic variants identified by Whole-exome sequencing in Chinese Treacher Collins syndrome families and hearing rehabilitation effect. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [online]. 2019, **14**(1) [cit. 2021-06-04]. ISSN 1750-1172.
- [22] Mandibulofaciální dysostóza. *Mezinárodní klasifikace nemoci* [online]. 2021 [cit. 2021-03-17]. Dostupné z: <https://mkn10.uzis.cz/prohlizec/Q75.4>
- [23] TOLAROVA, Marie. Mandibulofacial Dysostosis (Treacher Collins Syndrome). *Medscape* [online]. 2018 [cit. 2020-4-26]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/946143-overview>
- [24] SHETTY, Sowmya B a Raghavendra PIDAMALE. Treacher Collins Syndrome: A Case Report and a Brief Review on Diagnostic Aids. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* [online]. 2011, **4**(3), 235-239 [cit. 2021-03-17]. ISSN 0974-7052.

- [25] DIXON, Michael J. Treacher Collins syndrome. *Human Molecular Genetics* [online]. 1996, **5**(1), 1391-1393 [cit. 2021-11-03]. ISSN 1460-2083.
- [26] CHANG, Christopher a Derek STEINBACHER. Treacher Collins Syndrome. *Seminars in Plastic Surgery* [online]. 2012, **26**(02), 083-090 [cit. 2021-04-26]. ISSN 1535-2188.
- [27] Treacher Collins syndrome. *MedlinePlus* [online]. 2020 [cit. 2021-03-27]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/treacher-collins-syndrome/#resources>
- [28] MCELRATH, Angela D. a Ryan WINTERS. Mandibulofacial Dysostosis. *The National Center for Biotechnology Information* [online]. 2020 [cit. 2021-06-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562230/>
- [29] GRZANKA, Małgorzata a Agnieszka PIEKIEŃKO-WITKOWSKA. The Role of TCOF1 Gene in Health and Disease: Beyond Treacher Collins Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2021, **22**(5) [cit. 2021-06-03]. ISSN 1422-0067.
- [30] EDENS HURST, Anna C. Treacher Collins syndrome. *MedlinePlus* [online]. The University of Alabama at Birmingham, 2020 [cit. 2021-04-25]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/ency/article/001659.htm>
- [31] NOACK WATT, Kristin E., Annita ACHILLEOS, Cynthia L. NEBEN, Amy E. MERRILL, Paul A. TRAINOR a Jeffrey M. LIPTON. The Roles of RNA Polymerase I and III Subunits Polr1c and Polr1d in Craniofacial Development and in Zebrafish Models of Treacher Collins Syndrome. *PLOS Genetics* [online]. 2016, **12**(7) [cit. 2021-06-03]. ISSN 1553-7404.
- [32] SANCHEZ, Elodie, Béryl LAPLACE-BUILHÉ, Frédéric Tran MAU-THEM et al. POLR1B and neural crest cell anomalies in Treacher Collins syndrome type 4. *Genetics in Medicine* [online]. 2020, **22**(3), 547-556 [cit. 2021-06-03]. ISSN 1098-3600.
- [33] KNIFFIN, Cassandra L. TREACLE RIBOSOME BIOGENESIS FACTOR 1. *OMIM - online Mendelian Inheritance in Man* [online]. 2021 [cit. 2021-06-03]. Dostupné z: <https://www.omim.org/entry/606847>
- [34] TRÁVNÍK, Pavel. Chromozom 5. *Genetický breviř* [online]. 2002-2012 [cit. 2021-06-03]. Dostupné z: https://www.travnik-brno.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc_chrinform.php&chrnrz=05
- [35] BOWMAN, Michael, Michael OLDRIDGE, Caroline ARCHER, Anthony O'ROURKE, Joanna MCPARLAND, Roel BREKELMANS, Anneke SELLER a Tracy LESTER. Gross deletions in TCOF1 are a cause of Treacher–Collins–Franceschetti syndrome. *European Journal of Human Genetics* [online]. 2012, **20**(7), 769-777 [cit. 2021-06-03]. ISSN 1018-4813. Dostupné z: doi:10.1038/ejhg.2012.2
- [36] AMBERGER, Joanna S. POLYMERASE I, RNA, SUBUNIT D. *OMIM - online Mendelian Inheritance in Man* [online]. 2014 [cit. 2021-06-03]. Dostupné z: <https://omim.org/entry/613715>

- [37] TRÁVNÍK, Pavel. Chromozom 13. *Genetický breviř* [online]. 2002-2012 [cit. 2021-06-03]. Dostupné z: https://www.travnik-brno.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc_chrinfo.php&chrnrz=13
- [38] HARTZ, Patricia A. POLYMERASE I, RNA, SUBUNIT C. *OMIM - online Mendelian Inheritance in Man* [online]. 2017 [cit. 2021-06-03]. Dostupné z: <https://omim.org/entry/610060>
- [39] TRÁVNÍK, Pavel. Chromozom 6. *Genetický breviř* [online]. 2002-2012 [cit. 2021-06-03]. Dostupné z: https://www.travnik-brno.cz/genetika/cs/index.php?localpage=loc_chrinfo.php&chrnrz=06
- [40] ÅSTEN, Pamela, Harriet AKRE a Christina PERSSON. Associations between speech features and phenotypic severity in Treacher Collins syndrome. *BMC Med Genet* [online]. 2014 [cit. 2021-07-14].
- [41] BLAYLOCK, Jeannie. Girl born without a face has undergone 45 surgeries. *USA TODAY NEWS* [online]. 2015 [cit. 2021-06-01]. Dostupné z: <https://eu.usatoday.com/story/news/nation-now/2015/06/30/girl-born-without-face-surgeries-florida/29504043/>
- [42] Obyvatelstvo. *Český statistický úřad* [online]. 2020 [cit. 2021-03-27]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo_lide
- [43] STAŇKOVÁ, Eliška. Aktuální výskyt TCS v ČR a SR. *BeTCS* [online]. 2020 [cit. 2021-03-27]. Dostupné z: <https://www.betcs.cz/akce/>
- [44] Kraje ČR. *Asociace krajů České republiky* [online]. 2013 [cit. 2021-03-27]. Dostupné z: <http://www.asociacekrajů.cz/kraje-cr/>
- [45] Světová populace. *Worldometer* [online]. 2021 [cit. 2021-03-27]. Dostupné z: <https://www.worldometers.info/cz/>
- [46] CAVACO SILVA, Joana. What is Treacher Collins syndrome?. *Medical News Today* [online]. 2017 [cit. 2021-07-09]. Dostupné z: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/320306>
- [47] CHEUNG, N. H. a L. M. NAPOLITANO. Tracheostomy: Epidemiology, Indications, Timing, Technique, and Outcomes. *Respiratory Care* [online]. 2014, **59**(6), 895-919 [cit. 2021-07-09]. ISSN 0020-1324.
- [48] WATTERS, Karen F. Tracheostomy in Infants and Children. *Respiratory Care* [online]. 2017, **62**(6), 799-825 [cit. 2021-07-09]. ISSN 0020-1324.
- [49] HESS, D. R. a N. P. ALTOBELLI. Tracheostomy Tubes. *Respiratory Care* [online]. 2014, **59**(6), 956-973 [cit. 2021-07-09]. ISSN 0020-1324.

- [50] ROSA, Francisco, Ana SILVA, Cláudia REIS, Miguel COUTINHO, Jorge OLIVEIRA a Cecília ALMEIDA E SOUSA. Bone Anchored Hearing Aid (BAHA) in children: Experience of a tertiary referral centre in Portugal. *Acta Otorrinolaringológica Española* [online]. 2017, **68**(3), 151-156 [cit. 2021-07-10]. ISSN 00016519.
- [51] HAGR, Abdulrahman. *BAHA: Bone-Anchored Hearing Aid* [online]. 2007 [cit. 2021-07-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068630/>
- [52] DOJČAROVÁ, Eva a Lukáš GRÁSGRUBER. Treacher Collins syndrom -TCS. *Hledám zdraví* [online]. 2015 [cit. 2021-07-10]. Dostupné z: <https://www.hledamzdravi.cz/treacher-collins-syndrom-tcs/#comments>
- [53] RENJU, Raj, BalagopalR VARMA, SureshJ KUMAR a Parvathy KUMARAN. Mandibulofacial dysostosis (Treacher Collins syndrome): A case report and review of literature. *Contemporary Clinical Dentistry* [online]. 2014, **5**(4) [cit. 2021-06-23]. ISSN 0976-237X.
- [54] Nager Syndrome. *National Organization for Rare Disorders* [online]. 2018 [cit. 2021-06-24]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/nager-syndrome/>
- [55] Miller Syndrome. *National Organization for Rare Disorders* [online]. 2018 [cit. 2021-06-24]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/rare-diseases/miller-syndrome/>
- [56] Goldenharův syndrom (GS). *Život se syndromem* [online]. 2015 [cit. 2021-06-24].
- [57] NIH GARD Information: Goldenhar disease. *National Organization for Rare Disorders* [online]. 2021 [cit. 2021-06-24]. Dostupné z: <https://rarediseases.org/gard-rare-disease/goldenhar-disease/>
- [58] PASSI, Sidhi a Neeraj SHARMA. Goldenhar syndrome. *Indian Journal of Dental Research* [online]. 2013, **24**(1) [cit. 2021-06-24]. ISSN 0970-9290.
- [59] Goldenhar disease. *Genetic nad Rare Diseases Information Center* [online]. 2017 [cit. 2021-06-24]. Dostupné z: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6540/goldenhar-disease>
- [60] YOUNG, Allen a Alycia SPINNER. *Hemifacial Microsomia* [online]. 2020 [cit. 2021-06-24]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560819/>

10 ZDROJE OBRÁZKŮ

- [1] Příklady rodokmenů. *Genetika - Biologie* [online]. 2010-2014 [cit. 2021-7-7]. Dostupné z: <http://www.genetika-biologie.cz/typy-dedicnosti-v-rodokmenu>
- [2] Chromosome 5. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* [online]. 2009 [cit. 2021-6-3]. Dostupné z: <http://atlasgeneticsoncology.org/ISCN09/Chrom5ISCN09.html>
- [3] Chromosome 13. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* [online]. 2009 [cit. 2021-6-3]. Dostupné z: <http://atlasgeneticsoncology.org/ISCN09/Chrom13ISCN09.html>
- [4] Chromosome 6. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* [online]. 2009 [cit. 2021-6-3]. Dostupné z: <http://atlasgeneticsoncology.org/ISCN09/Chrom6ISCN09.html>
- [5] *Treacher Collins Syndrome: An Overview* [online]. [cit. 2021-5-19]. Dostupné z: <https://www.earreconstructionspecialist.com/associated-conditions/treacher-collins-syndrome>
- [6] Top 20 extraordinary individuals in the United States – P14 – Juliana Wetmore (Florida) : Life is filled with the love of “the girl without a face.” *US Kings* [online]. 2021, May 18, 2021 [cit. 2021-6-1]. Dostupné z: <https://uskings.us/uskings-top-20-extraordinary-individuals-in-the-united-states-p14-juliana-wetmore-florida-life-is-filled-with-the-love-of-the-girl-without-a-face/>
- [7] Aktuální výskyt TCS v ČR a SR. *BeTCS* [online]. 2020 [cit. 2021-3-27]. Dostupné z: <https://www.betcs.cz/akce/>
- [8] Treacher-Collins syndrom. *Šance dětem* [online]. 2021, 06. 05. 2021 [cit. 2021-3-31]. Dostupné z: <https://www.sancedetem.cz/treacher-collins-syndrom>
- [9] CONDITION: NAGER SYNDROME. *Flutter: Nationwide Children's Hospital* [online]. [cit. 2021-6-24]. Dostupné z: <https://flutter.nationwidechildrens.org/category/nager-syndrome/>
- [10] Miller syndrome. *Positive exposure* [online]. 2018, Jul 12, 2018 [cit. 2021-6-24]. Dostupné z: <https://positiveexposure.org/galleries/miller-syndrome-fnms-org/>
- [11] Goldenhar Syndrome. *Hellenic Craniofacial Center* [online]. 2021 [cit. 2021-6-24]. Dostupné z: <http://www.craniofacial.org/en/content/goldenhar-syndrome>