

Diagnostyka genetycznych przyczyn chorób spektrum autystycznego z perspektywy lekarza specjalisty genetyki klinicznej

Diagnostics of the genetic causes of autism spectrum disorders – a clinical geneticist’s view

Krzysztof Szczałuba^{1,2,3}

¹GenCentrum – Świętokrzyskie Centrum Genetyki Klinicznej i Technologii Medycznych, Kielce

²Poradnia Genetyczna Medgen, Warszawa

³Poradnia Genetyczna Mastermed, Białystok

Summary

Explanation of the genetic basis of autism spectrum disorders has, for many decades, been a part of interest of researchers and clinicians. In recent years, thanks to modern molecular and cytogenetic techniques, a significant progress has been achieved in the diagnosis of genetic causes of autism. This applies particularly, but not exclusively, to those cases of autism that are accompanied by other clinical signs (i. e. complex phenotypes). The important clinical markers belong to different categories, and include congenital defects/anomalies, dysmorphism and macro-/microcephaly, to name the few. Thus, the choice of the diagnostic strategy depends on the clinical and pedigree information and, under Polish circumstances, the availability of specific diagnostic techniques and the amount of reimbursement under the National Health Service. Overall, the identification of the genetic causes of autism spectrum disorders is possible in about 10-30% of patients. In this paper the practical aspects of the use of different diagnostic techniques are briefly described. Some clinical examples and current recommendations for the diagnosis of patients with autism spectrum disorders are also presented. The point of view of a specialist in clinical genetics, increasingly involved, as part of the multidisciplinary care team, in the diagnostics of an autistic child has been demonstrated.

Słowa kluczowe: choroby spektrum autystycznego, genetyka, diagnostyka

Key words: autism spectrum disorders, genetics, diagnostics

Wstęp

Choroby spektrum autystycznego stanowią szeroką grupę zaburzeń rozwojowych, których rozpoznanie, zgodnie z nową klasyfikacją DSM-5 (*Diagnostic and Statistical*

Manual of Mental Disorders – 5), uwzględnia występowanie we wczesnym dzieciństwie dwóch osiowych objawów: zaburzeń komunikacji/interakcji społecznych oraz stereotypowych, powtarzalnych zachowań [1]. Dodatkowo, diagnoza jest uzupełniana o dokładną ocenę funkcjonowania intelektualnego i językowego diagnozowanego dziecka. W odróżnieniu od klasyfikacji DSM-IV, autorzy DSM-5 zdecydowali o połączeniu uprzednio wyróżnianych kategorii (m.in. całościowych zaburzeń rozwoju inaczej nieokreślonych) w dużą grupę zaburzeń ze spektrum autyzmu.

Częstość występowania zaburzeń spektrum autystycznego w populacji jest przedmiotem dyskusji [2]. Zgodnie z kryteriami DSM-IV, na podstawie badań opublikowanych w tym stuleciu, częstość występowania autyzmu na świecie wynosi 21,6/10 tysięcy [3]. Z kolei, jeśli uwzględni się znacznie szersze pojęcie spektrum autystycznego według DSM-5, częstość ta jest kilkakrotnie większa, osiągając 62/10 tysięcy [3, 4]. W Polsce brak jest danych statystycznych dotyczących rozpowszechnienia spektrum autystycznego. Badania Fundacji SYNAPSIS sugerują, że w województwie mazowieckim w 2008 roku autyzm rozpoznano u około tysiąca pacjentów [5].

Choroby spektrum autystycznego (ASD) należą do zaburzeń neuropsychiatrycznych o istotnym udziale czynników genetycznych w ich patogenezie. Świadczą o tym m.in. około 20-krotny wzrost ryzyka rozwoju choroby u krewnych I stopnia osób chorych (rodzeństwo, dzieci) oraz wysoki współczynnik zgodności u bliźniąt monozygotycznych wyrażony prawdopodobieństwem rozwoju choroby u obojga rodzeństwa sięgającym 80% [6]. Dotychczas zidentyfikowano ponad 100 genów, w których defekty genetyczne (mutacje) prowadzą do rozwoju choroby, oraz dodatkowo 40 miejsc w obrębie chromosomów (*loci*), w których znajdują się geny przyczynowo powiązane z autyzmem oraz pokrewnymi zaburzeniami, m.in. niepełnosprawnością intelektualną, padaczką oraz schizofrenią [7]. Wyniki wykonanych w ciągu ostatnich dziesięciu lat wielośrodkowych badań w dużych grupach osób z ASD sugerują, że u większości z nich za ujawnienie choroby odpowiada wiele zmian (tzw. wariantów) w różnych genach, a nie pojedyncza mutacja [8]. Niewątpliwie komplikuje to proces diagnostyczny. Mimo to pacjenci z możliwą do rozpoznania przy użyciu nowoczesnych genetycznych technik diagnostycznych przyczyną choroby stanowią znaczącą grupę chorych w populacji ASD. W niniejszej pracy krótko opisano praktyczne aspekty zastosowania różnych technik diagnostycznych, zaprezentowano niektóre przykłady kliniczne, a także przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące diagnostyki genetycznej pacjentów z ASD.

Genetyczne podstawy autyzmu

Obecnie w odniesieniu do zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym chorób spektrum autystycznego, funkcjonują dwie niewykluczające się hipotezy etiologiczne.

W myśl koncepcji częsta choroba–częsty wariant (*common disease – common variant – CD-CV*), objawy kliniczne choroby wywołują powszechnie występujące zmiany w DNA (tzw. polimorfizmy). W praktyce ujawnia się to zmiennym (łagodniejszym lub cięższym) przebiegiem choroby u krewnych pacjenta. Może to także

wyjaśniać obserwowane w rodzinach wyższe ryzyko zachorowania w przypadku bliźszego spokrewnienia w stosunku do osoby chorej.

Hipoteza częsta choroba–rzadki wariant (*common disease – rare variant – CD-RV*) sugeruje, iż obecność pojedynczego rzadkiego defektu (mutacji) o znacznej sile oddziaływania przesądza o wystąpieniu objawów u chorego [9]. Są to defekty pojedynczych genów bądź nieprawidłowości chromosomowych (aberracje). Oba rodzaje zmienności genetycznej najczęściej występują *de novo*, czyli po raz pierwszy, u osoby chorującej. Istotnych dowodów na słuszność koncepcji CD-RV dostarczają: wczesny początek choroby, częste współwystępowanie niepełnosprawności intelektualnej oraz duże różnice we współczynnikach zgodności pomiędzy bliźniętami mono- oraz dizygotycznymi.

Diagnostyka przyczyn chorób spektrum autystycznego

Określenie etiologii chorób spektrum autystycznego jest procesem złożonym, uwzględniającym zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Tabela 1 przedstawia uproszczony algorytm diagnostyczny z uwzględnieniem etiopatogenezy tej grupy schorzeń. W schemacie pominięto podstawowe narzędzia pomocne w postawieniu rozpoznania choroby (obserwacja kliniczna, testy ADOS, ADI-R). Poniżej przedstawiono współczesny stan wiedzy dotyczący rozpoznawania jedynie genetycznych przyczyn chorób ze spektrum autystycznego.

Wybór strategii diagnostycznej w ustaleniu genetycznej etiologii autyzmu u danego pacjenta powinien być odzwierciedleniem przytoczonych wcześniej hipotez badawczych. Zależy on zatem od informacji kliniczno-rodowodowych, efektywności stosowanych metod oraz, w polskich warunkach, od dostępności poszczególnych technik diagnostycznych w warunkach klinicznych i kwoty refundacyjnej w ramach NFZ.

Według obecnego stanu wiedzy rozpoznanie przyczyny genetycznej choroby ze spektrum autystycznego udaje się ustalić u około 10–30% chorych. Są to głównie defekty genetyczne spełniające kryteria CD-RV, a więc mutacje pojedynczych genów, aberracje oraz mikroaberracje chromosomowe.

Tabela 1. Uproszczony algorytm diagnostyczny w ASD z uwzględnieniem etiopatogenezy zaburzeń rozwojowych

Prawdopodobny czynnik etiologiczny	Postępowanie diagnostyczne
Genetyczny	Specjalistyczne badanie lekarskie (w tym analiza rodowodu, ocena dysmorfii oraz wad/anomalii w budowie) + testy genetyczne (badania DNA i chromosomów) +/- badania metaboliczne
Rodziny	Analiza wieku rodziców, kolejności urodzeń oraz obecności innych krewnych, w tym rodzeństwa, z ASD
Prenatalny	Analiza pod kątem infekcji, krwawień, czynników metabolicznych, ekspozycji na leki i tytoń, chorób matczynych (cukrzyca, niedoczynność tarczycy, anemii, nadciśnienia tętniczego)

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Perinatalny	Analiza czynników okołoporodowych (wcześnieictwa, niskiej masy urodzeniowej, położenia miednicowego, niskiej punktacji w skali Apgar, innych powikłań porodowych)
Noworodkowy	Ocena pod kątem wiotkości/podwyższonego napięcia mięśni, zaburzeń oddychania, zaburzonego wzorca ruchu, krwawień dokomorowych, żółtaczki, wad rozwojowych
Inny	Palenie papierosów przez matki w ciąży, bliskość dróg szybkiego ruchu

W tabeli nie uwzględniono narzędzi będących tzw. „złotym standardem” w diagnostyce spektrum autystycznego (obserwacja kliniczna, testy ADOS, ADI-R).

Mutacje pojedynczego genu

Diagnostyka mutacji polega na analizie DNA osoby badanej (badanie molekularne) i najczęściej wiąże się z koniecznością ustalenia rozpoznania klinicznego konkretnej choroby genetycznie uwarunkowanej, np. zespołu łamliwego chromosomu X, zespołu Retta, stwardnienia guzowatego, choroby z kręgu *PTEN*, *SHANK3*, *NLGN* lub *NRXN*, neurofibromatozy typu 1 czy zespołu Angelmana. Niektóre spośród wymienionych genów (*FMRI*, *SHANK3*, geny z grupy *NLGN* i *NRXN*) odgrywają istotną rolę w komunikacji międzyneuronalnej, gen *NF1* oraz grupa genów *TSC* koduje białka supresorowe nowotworów, zaś gen *MECP2* jest regulatorem procesu transkrypcji DNA [10]. Efektywność diagnostyczna w grupie zaburzeń jednogenowych zależy, w bodaj największym stopniu, od wiedzy i umiejętności lekarzy specjalistów opiekujących się dziećmi autystycznymi, w tym genetyków klinicznych. Szczególnie przydatna okazuje się znajomość historii naturalnej takich chorób jak zespół Retta lub Angelmana oraz fenotypu mutacji *PTEN* czy *SHANK3*. Z kolei w zespole łamliwego chromosomu X (FRAX) niezbędna jest dodatkowa szczegółowa analiza rodowodu, wskazana również w przypadku innych chorób. Co szczególnie ciekawe, konieczność wykluczenia ostatniej z wymienionych jednostek stanowi prawdopodobnie jedną z najczęstszych przyczyn skierowań pacjentów z ASD na badania genetyczne. Niektóre przydatne praktyczne informacje kliniczno-diagnostyczne o FRAX przedstawia tabela 2. Ogółem – w sytuacji względnego braku dodatkowych wskazówek z badania klinicznego oraz analizy rodowodu, w grupie chorych z ASD efektywność diagnostyczna dla każdej z osobna wymienionej jednostki monogenowej wynosi około 1–5%. Koszt badania waha się od około 300 zł (badanie przesiewowe w zespole łamliwego chromosomu X) do nawet 7 000 zł w przypadku neurofibromatozy typu 1, jednak zazwyczaj mieści się w kwocie refundacji w ramach NFZ. Osobną grupę zaburzeń jednogenowych stanowią choroby metaboliczne, w tym choroby mitochondrialne, gdzie analizę molekularną winny poprzedzać badania metaboliczne wykonywane najczęściej w wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych.

Tabela 2. **Praktyczne uwagi o zespole lamliwego chromosomu X**

Częstość występowania = około 1–3% chorych z ASD
Okolo 60% chorych z FRAX spełnia kryteria ASD wg DSM-IV
Rekomendacje <i>Center for Disease Control</i> dotyczące wskazań do badania FRAX (mutacja dynamiczna genu <i>FMR1</i>): wywiad rodzinny sugerujący FRAX i/lub niepełnosprawność intelektualną u krewnych płci męskiej, towarzysząca niepełnosprawność intelektualna lub sytuacja, w której niepełnosprawności intelektualnej u chorego z ASD nie można wykluczyć
Wywiad rodzinny w kierunku niepełnosprawności intelektualnej, duży obwód głowy (wielkogłowie) oraz charakterystyczne cechy dysmorfii to najistotniejsze markery diagnostyczne FRAX

Na podstawie [11, 12] oraz www.cdc.gov/ncbddd/autism

Aberracje oraz mikroaberracje chromosomowe

Poszukiwanie aberracji chromosomowej (badanie cytogenetyczne/kariotypu) wiąże się z koniecznością analizy mikroskopowej utrwalonych chromosomów pacjenta w poszukiwaniu ubytków (delecji) lub rzadziej podwojenia (duplikacji) dużych fragmentów chromosomów, w tym w regionach kluczowych w ASD, np. 15q11-13 lub 16p11.2. Badanie kariotypu w niewyselekcjonowanej grupie pacjentów z ASD prowadzi do identyfikacji przyczyny choroby u około 1–5% chorych. Odsetek ten jest najprawdopodobniej znacznie większy, gdy z cechami autystycznymi współistnieją wady rozwojowe/anomalie budowy ciała, opóźnienie rozwoju somatycznego, niepełnosprawność intelektualna oraz cechy dysmorfii (objawy sugerujące obecność aberracji chromosomowej). Koszt badania wynosi ok. 500 zł i podlega refundacji w ramach NFZ.

Aberracje chromosomowe znacznie (nawet do 1 000 razy) mniejszych fragmentów chromosomów, tzw. mikrodelecje lub mikroduplikacje, nie są widoczne w standardowym badaniu kariotypu. Wymagają zatem zastosowania specjalnych metod, w tym m.in. multipleksowej amplifikacji sondy zależnej od ligacji (MLPA) oraz porównawczej hybrydyzacji genomowej do mikromacierzy (aCGH), gdzie DNA pacjenta zostaje nałożone na specjalną płytkę z sondami przeciwko różnym regionom chromosomów i porównane z DNA kontrolnym. Podczas gdy metodą MLPA badane są w ten sposób jedynie wybrane fragmenty DNA (tzw. zestawy MLPA autyzm), czułość badania aCGH jest nieograniczona i zależy wyłącznie od liczby zastosowanych sond. W praktyce stosuje się mikromacierze o tzw. średniej rozdzielczości około 100 kpz (kpz = tysiąc par zasad). Badanie aCGH umożliwia ustalenie rozpoznania u co najmniej 6% chorych z ASD (dane niepublikowane z Baylor College of Medicine, Houston, Texas, wrzesień 2009 roku), przy czym, podobnie jak w rutynowej diagnostyce cytogenetycznej, prawdopodobieństwo znacząco wzrasta w przypadkach klinicznego podejrzenia aberracji chromosomowej, osiągając nawet 60%. Badania prowadzone w Instytucie Matki i Dziecka umożliwiły identyfikację mikroaberracji chromosomowej odpowiedzialnej za objawy kliniczne u 12 spośród 145 chorych (8%), przy czym obecność nieprawidłowości nie korelowała ze stopniem ciężkości choroby

[13]. Inne dane sugerują skuteczność diagnostyczną aCGH w ASD dochodzącą nawet do około 30% [14]. Zastosowanie techniki aCGH wiąże się najczęściej z kosztem rzędu 1 600–2 500 zł, co nie mieści się w ramach obecnej kwoty refundacji. W wielu ośrodkach klinicznych pozostaje zatem alternatywa stosunkowo taniej i prostej technicznie metody MLPA. Poza wymienionymi technikami, w przyszłości diagnostyka autyzmu (zarówno rzadkich, jak i częstych wariantów) będzie prawdopodobnie opierać się głównie na tzw. sekwencjonowaniu eksomowym (analiza wszystkich sekwencji kodujących znanych genów w jednym badaniu), dotychczas niedostępnym w Polsce w diagnostyce ASD [15].

Dziecko autystyczne w praktyce klinicznej

Diagnostykę kliniczną dziecka autystycznego może komplikować fakt nakładania się różnych fenotypów u pacjenta, w tym zaburzeń autystycznych, niepełnosprawności intelektualnej lub padaczki [16]. Z drugiej jednak strony umożliwia to wytypowanie tych chorych, u których szansa identyfikacji przyczyny genetycznej choroby w ramach dostępnego arsenału diagnostycznego jest największa.

Objawy kliniczne istotne z genetycznego punktu widzenia

Zmienne fenotypowe istotne diagnostycznie (markery), zwiększające prawdopodobieństwo ustalenia rozpoznania, można podzielić na zaburzenia rozwoju fizycznego, problemy neurologiczne, aspekty etiopatologii choroby oraz niektóre dane z wywiadu rodzinnego [17]. Najważniejszymi objawami należącymi do pierwszej z wymienionych grup są dysmorfia w budowie ciała oraz mało-/wielkogłowie, a także wady rozwojowe, w tym wady OUN. Kombinacja cech dysmorficznych stwierdzanych u dzieci z ASD jest specyficzna dla konkretnego zespołu genetycznie uwarunkowanego (np. długa, trójkątna twarz oraz długie małżowiny uszne w zespole łamliwego chromosomu X). Mimo że nie wyróżnia się jednej lub kilku cech dysmorficznych charakterystycznych dla całej populacji osób z ASD, uwaga osoby badającej powinna koncentrować się na okolicy twarzy oraz dystalnych odcinkach kończyn.

Udział drgawek w populacji dzieci autystycznych wynosi około 25%, zaś nieprawidłowe EEG stwierdza się u 50% chorych. Nie mniej istotny jest wiek ujawnienia objawów (im wcześniejszy, tym wyższe ryzyko obecności rzadkiej mutacji *de novo*) oraz współwystępujący regres rozwojowy.

Dane z wywiadu rodzinnego powinny uwzględniać obecność fenotypu ASD oraz innych zaburzeń neuropsychiatrycznych (zwłaszcza niepełnosprawności intelektualnej, padaczki i schizofrenii, ale także choroby afektywnej dwubiegunowej czy alkoholowej).

Autyzm oraz autyzm+

Znajomość i odpowiednia interpretacja wymienionych powyżej markerów diagnostycznych pozwalają na wstępne przyporządkowanie chorego do grupy autyzmu bez

innych objawów towarzyszących (*essential autism* – autyzm) oraz autyzmu współistniejącego z innymi objawami klinicznymi (*autism complex* – autyzm+). Szczególnie wysokie prawdopodobieństwo identyfikacji defektu genetycznego, dochodzące nawet do 25%, dotyczy pacjentów z grupy autyzmu+. Są to nadal częściej (lecz znacząco rzadziej niż w autyzmie) chłopcy. W grupie tej stwierdza się niższy średni iloraz inteligencji, częściej występują drgawki, nieprawidłowe EEG, dysmorfia, wielko-/małogłowie oraz wady OUN, a rokowanie co do przebiegu choroby jest gorsze. Ryzyko powtórzenia choroby u rodzeństwa osoby z rozpoznaniem autyzmu+ jest podwyższone w stosunku do ryzyka populacyjnego i wynosi ogółem 3–10%, przy czym uśrednione ryzyko jest niższe, gdy osoba chorująca jest płci żeńskiej (4%) w porównaniu z osobą płci męskiej (7%) [18]. W grupie autyzm+ sugeruje się, że choroba jest najczęściej wynikiem mutacji *de novo* (nieobciążony wywiad rodzinny), lecz ostateczne ryzyko zależy od konkretnego rozpoznania [19]. Charakterystykę porównawczą innych cech klinicznych autyzmu oraz autyzmu+ przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Porównanie alternatywnych typów autyzmu [20]

	Autyzm złożony, cięższy, genetycznie uwarunkowany (autyzm+)	Autyzm łagodniejszy, bez objawów towarzyszących, o etiologii nieznannej
Średnie IQ	niższe	wyższe
Uwarunkowanie	mutacje punktowe lub aberracje, <i>de novo</i> lub odziedziczone	nieznane mutacje, nieznaną sposób dziedziczenia
Heterogenność kliniczna	znaczna	prawdopodobnie mniejsza
Wpływ środowiska	mniejszy	większy
Efekt wieku ojcowskiego	istotniejszy	mniej istotny
Płeć (męska/żeńską)	2–4/1	4–8/1
Dysmorfia	częsta	zazwyczaj brak
Obwód głowy	małogłowie lub znaczne wielkogłowie	możliwe łagodne wielkogłowie
Regres rozwojowy	rzadki	częstszy

Rekomendacje kliniczne

Szeroka wiedza z zakresu genetycznych przyczyn chorób spektrum autystycznego coraz częściej przekłada się na praktyczne modyfikacje postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Znajduje to odzwierciedlenie w konkretnych rekomendacjach przeznaczonych dla lekarzy różnych specjalności. Poza wymienionymi wskazówkami dotyczącymi diagnostyki zespołu łamliwego chromosomu X, na uwagę zasługują rekomendacje diagnostyczne American College of Medical Genetics z 2013 roku, które zostały ujęte w tabeli 4 [21, 22]. Zgodnie z nimi u wszystkich chorych z rozpoznaniem ASD należy wykonać badanie aCGH, a w przypadku braku takiej możliwości rozważyć badanie kariotypu lub MLPA z sondami zlokalizowanymi w najczęstszych

regionach korelowanych z autyzmem (np. 15q11-q13, 16p11.2, 22q13), tzw. MLPA autyzm. Pozostałe zalecenia dotyczą konkretnych fenotypów zespołów jednogennych, w tym chorób metabolicznych. W ostatniej z wymienionych grup proponowany panel diagnostyczny obejmuje ocenę morfologii krwi, profilu metabolicznego surowicy (badanie metodą spektrometrii masowej MS/MS), aminogram plazmy oraz analizę obecności glikozaminoglikanów w moczu [22].

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania badań genetycznych w grupie pacjentów z ASD [21,22]

Rodzaj testu lub badań genetycznych	Wskazania kliniczne do badania w populacji ASD
CGH do mikromacierzy (aCGH)	Wszystkie dzieci, zwłaszcza z dysmorfia, niepełnosprawnością intelektualną, opóźnieniem rozwoju somatycznego, wadami rozwojowymi lub anomaliami w budowie
Kariotyp/MLPA autyzm	Wszystkie dzieci, gdy brak możliwości zastosowania aCGH
<i>FMR1</i> (FRAX)	Niepełnosprawność intelektualna (NI) (lub gdy nie można jej wykluczyć) +/- wielkogłowie i/lub wywiad rodzinny obciążony NI u krewnych płci męskiej
<i>MECP2</i>	Fenotyp zespołu Retta u dziewczynek (stereotypie ruchowe rąk, regres motoryki małej, zaburzenia chodu), zwłaszcza tzw. wariant z zachowaną mową, oraz objawy sugerujące duplikację <i>MECP2</i> u chłopców (hipotoniczna twarz, częste infekcje oddechowe, ślinienie)
<i>PTEN</i>	Obwód głowy powyżej 98. centyla dla wieku lub fenotyp zespołu Cowden (zmiany skórne, choroba Lhermitte'a-Duclos, nowotwory)
Badanie metaboliczne, w tym w kierunku choroby mitochondrialnej	Zaburzenia gospodarki elektrolitowej, anemia z \uparrow MCV, cykliczne wymioty, zmiany skórne, regres rozwojowy w okresie choroby lub gorączki, dysfunkcje żołądkowo-jelitowe, hipotonia, dystonia, kwasica metaboliczna, choroba wieloukładowa (zwłaszcza zajęcie wątroby, serca i nerek), apatia, objawy neurodegeneracji inne niż typowa w ASD utrata mowy, opóźnienie wzrastania, małogłowie, drgawki/padaczka

Przykłady kliniczne

Proponowany w tabeli 5, na konkretnych przykładach klinicznych z doświadczeń własnych autora, schemat postępowania diagnostycznego obrazuje złożoność tego procesu z punktu widzenia lekarza specjalisty genetyki klinicznej. Zwraca uwagę fakt zgłoszenia się do poradni genetycznej obu prezentowanych pacjentów z tym samym rozpoznaniem całościowych zaburzeń rozwoju. Obecność dodatkowych problemów pod postacią wrodzonych wad rozwojowych oraz cech dysmorfii u jednego z nich pozwala na zakwalifikowanie dziecka do grupy autyzmu+, rozpoznanie zespołu genetycznie uwarunkowanego, udzielenie precyzyjnej i wiarygodnej porady genetycznej oraz sformułowanie konkretnych rekomendacji w opiece. W wielu jednak przypadkach,

zwłaszcza u najmłodszych chorych, w sytuacji braku rozpoznania konkretnej przyczyny genetycznej, najważniejszym kolejnym krokiem diagnostycznym jest dalsza obserwacja w warunkach ambulatoryjnych po wstępnym zakwalifikowaniu chorego do jednej z wymienionych grup diagnostycznych.

Tabela 5. Kolejne etapy w diagnostyce dwóch 2-letnich chłopców skierowanych do poradni genetycznej z tym samym rozpoznaniem ICD-10 (F84.9), ale znacząco różnymi danymi kliniczno-rodowodowymi, rozpoznaniem ostatecznym i sposobem postępowania (przykłady 1 i 2)

Etap diagnostyczny	Dane kliniczno-rodowodowe	Przykład 1	Przykład 2
1	Rodowód	nieobciążony	nieobciążony
2	Rozwój psychoruchowy	opóźniony	opóźniony
3	Rozwój fizyczny	prawidłowy	prawidłowy
4	Wady/anomalie w budowie	brak	hipodysplazja nerek, obustronna przepuklina pachwinowa
5	Dysmorfia	brak	obecna
6	Wielko-/małogłowie	brak	brak
7	Drgawki/padaczka	brak	brak
	Rozpoznanie kliniczne i postępowanie		
8	Typ autyzmu	autyzm (<i>essential</i>)	autyzm+ (<i>complex</i>)
9	Badanie genetyczne	kariotyp/aCGH	kariotyp/aCGH
10	Rozpoznanie przyczyny	brak	syndromiczne (zespół Pallistera-Killian)
11	Postępowanie	dalsza obserwacja w warunkach ambulatoryjnych	rekomendacje w opiece, poradnictwo genetyczne, dalsza obserwacja w warunkach ambulatoryjnych

Wskazania do konsultacji lekarza specjalisty genetyki klinicznej

Rolą lekarza specjalisty genetyki klinicznej jest ustalenie genetycznej przyczyny choroby ze spektrum autystycznego za pomocą szczegółowej oceny klinicznej i z zastosowaniem dostępnych technik diagnostycznych, sformułowanie praktycznych rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego oraz profilaktyki objawów i powikłań choroby, a także udzielenie wiarygodnej porady genetycznej dotyczącej ryzyka powtórzenia autyzmu w rodzinie. Sugerowane wskazania do

konsultacji lekarza specjalisty genetyki klinicznej powinny obejmować przypadki ASD z towarzyszącą:

- a. dysmorfia w budowie;
- b. niepełnosprawnością intelektualną/opóźnieniem rozwoju psychoruchowego lub gdy nie można wykluczyć niepełnosprawności intelektualnej;
- c. wadą/wadami rozwojowymi lub anomaliami w budowie;
- d. wielkogłowieciem $>+3$ SD lub małogłowieciem >-3 SD;
- e. wywiadem rodzinnym w kierunku ASD lub chorób neuropsychiatrycznych u krewnych I stopnia (rodzeństwo, rodzice);
- f. nieprawidłowym wynikiem badania genetycznego;
- g. regresem rozwojowym.

Przytoczone wskazania do konsultacji specjalistycznej są odzwierciedleniem wyników badań klinicznych sugerujących, że bardziej złożony i cięższy obraz kliniczny spektrum autystycznego oznacza wyższe prawdopodobieństwo identyfikacji patogenicznej zmiany (mutacja lub aberracja chromosomowa), co pokazuje tabela 3.

Podsumowanie

Nowoczesne techniki analizy cytogenetycznej i molekularnej rewolucjonizują diagnostykę przyczyn chorób spektrum autystycznego. Dotyczy to szczególnie, ale nie wyłącznie, tych przypadków autyzmu, którym towarzyszą inne objawy kliniczne (tzw. złożone fenotypy). Rolą lekarza specjalisty genetyki klinicznej jest ocena kliniczna osób chorych pod kątem obecności powyższych cech fenotypowych, dobór odpowiedniego testu genetycznego oraz interpretacja jego wyniku. Warto przy tym pamiętać, że nierzadko dopiero ponowna ocena diagnostyczna rozwijającego się dziecka pozwala na sformułowanie konkretnego rozpoznania. Ustalenie rozpoznania klinicznego i jego weryfikacja w badaniu genetycznym kończą proces diagnostyczny i umożliwiają opracowanie optymalnego sposobu postępowania terapeutycznego oraz udzielenie wiarygodnej porady genetycznej dotyczącej ryzyka powtórzenia choroby w rodzinie. Powyższa publikacja jest jedną z pierwszych tego typu prac w języku polskim opisującą praktyczne aspekty diagnostyki genetycznych przyczyn autyzmu. W erze medycyny spersonalizowanej rodzice dzieci autystycznych uzyskują dostęp do nowoczesnych genetycznych technik diagnostycznych, jednak to świadomość i wiedza rodziców oraz lekarzy specjalistów, w tym genetyków klinicznych, pozwalają na odpowiednie pokierowanie procesem diagnostycznym i zmaksymalizowanie szans rozpoznania przyczyny choroby.

Piśmiennictwo

1. *Autism spectrum disorder*. American Psychiatric Association; <http://www.dsm5.org/Documents/Autism%20Spectrum%20Disorder%20Fact%20Sheet.pdf> [dostęp: 16.07.2014].
2. Aitken KJ. *Is ASDs getting more common?* W: Aitken KJ. red. *An A-Z of genetic factors in autism*. London, Philadelphia: Jessica Kingsley Publishers; 2010. s. 45.

3. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C. i wsp. *Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders*. *Autism Res.* 2012; 5(3): 160–179.
4. Fombonne E. *Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update*. *J. Autism Dev. Disord.* 2003; 33(4): 365–382.
5. Fundacja SYNOPSIS; <http://www.synopsis.waw.pl/index.php/more-about-joomla/skala> [dostęp: 18.10.2013].
6. Bailey A, Le Couteur A, Gortesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E. i wsp. *Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study*. *Psychol. Med.* 1995; 25: 63–77.
7. Betancur C. *Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting*. *Brain Res.* 2011; 1380: 42–77.
8. Gupta AR, State MW. *Recent advances in the genetics of autism*. *Biol. Psychiatry* 2007; 61: 429–437.
9. O’Roak BJ, State MW. *Autism genetics: strategies, challenges and opportunities*. *Autism Res.* 2008; 1: 4–17.
10. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R. i wsp. *Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders*. *Nature* 2010; 466: 368–372.
11. Harris SW, Hessi D, Goodlin-Jones B, Ferranti J, Bacalman S, Barbatto I. i wsp. *Autism profiles of males with fragile X syndrome*. *Am. J. Ment. Retard.* 2008; 113: 427–438.
12. Goodlin-Jones BL, Tassone F, Gane LW, Hagerman RJ. *Autistic spectrum disorder and the fragile X premutation*. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2004; 25: 392–398.
13. Wiśniowiecka-Kowalnik B, Kastory-Bronowska M, Bartnik M, Derwińska K, Dymczak-Domini W, Szumbarska D. i wsp. *Application of custom-designed oligonucleotide array CGH in 145 patients with autistic spectrum disorders*. *Eur. J. Hum. Genet.* 2013; 21(6): 620–625.
14. Jacquemont ML, Sanlaville D, Redon R, Raoul O, Cormier-Daire V, Lyonnet S. i wsp. *Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders*. *J. Med. Genet.* 2006; 43: 843–849.
15. O’Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, Vives L, Schwartz JJ, Girirajan S. i wsp. *Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations*. *Nat. Genet.* 2011; 43: 585–589.
16. Kooy RF, Van der Aa N, Vandeweyer G, Reyniers E, Rooms L. *Genetic overlaps in mental retardation, autism and schizophrenia*. W: Knight SJL. red. *Genetics of mental retardation: an overview encompassing learning disability and intellectual disability*. Oxford: Karger; 2010. s. 126–136.
17. Miles JH. *Autism spectrum disorders – a genetics review*. *Genet. Med.* 2011; 13: 278–294.
18. Simonoff E. *Genetic counseling in autism and pervasive developmental disorders*. *J. Autism Dev. Disord.* 1998; 28: 447–456.
19. Miles JH, Takahashi TN, Bagby S, Sahota PK, Vaslow DF, Wang CH. i wsp. *Essential versus complex autism: definition of fundamental prognostic subtypes*. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 135: 171–180.
20. Beaudet AL. *Preventable forms of autism?* *Science* 2012; 338: 342–343.
21. Manning M, Hudgins L. *Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities*. *Genet. Med.* 2010; 12(11): 742–745.

22. Schaefer BG, Mendelsohn NJ. *Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions*. Genet. Med. 2013; 15(5): 399–407.

Adres: Krzysztof Szczałuba
GenCentrum – Świętokrzyskie Centrum Genetyki Klinicznej
i Technologii Medycznych
25-375 Kielce, ul. Wojska Polskiego 51

Otrzymano: 6.01.2013
Zrecenzowano: 4.09.2013
Otrzymano po poprawie: 24.10.2013
Przyjęto do druku: 1.07.2014