

KAPITOLY K ATESTACI Z PEDIATRIE

Genetické vyšetření v pediatrii

Genetic testing in pediatrics

Petra Dušátková, Jan Lebl

Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Poděkování: problematika genetického vyšetřování dětí s poruchou růstu je řešena s podporou grantu AZV MZ ČR č. NW 2025-07-00164.

SOUHRN

Dušátková P, Lebl J. Genetické vyšetření v pediatrii

Většina geneticky podmíněných onemocnění se projevuje v dětském věku, proto genetika představuje důležitou součást pediatrie. Genetické vyšetření zvažujeme například u dětí s výrazným opožděním psychomotorického vývoje, se sníženým intelektem nejasné etiologie, s dysmorfickými znaky, s abnormálním tělesným růstem, s neobvykle časnou nebo závažnou manifestací klinického onemocnění nebo v případě pozitivní rodinné anamnézy geneticky podmíněného onemocnění. Genetické odchylky od referenční sekvence se svým rozsahem pohybují od změny jediného nukleotidu řetězce DNA až po abnormální počet chromozomů. K jejich průkazu proto používáme různé molekulárně genetické nebo cytogenetické metody. S rozvojem technik a dostupnosti genetického vyšetření se pojí i etické aspekty, které by měly být adekvátně zohledněny. Otevírají se zcela nové možnosti genové terapie. Rozpoznání geneticky podmíněných onemocnění umožní stanovit vhodný léčebný přístup, posoudit možné související komorbiditu a stanovit rizika přenosu do další generace v rodině.

Klíčová slova: genetika, geneticky podmíněná onemocnění, genetické testování, genetické metody, DNA, genová terapie

SUMMARY

Dušátková P, Lebl J. Genetic testing in pediatrics

Since most, exclusively genetically determined diseases manifest in childhood, genetics is an important part of pediatrics. Genetic testing should be considered, for example, in children with significant developmental delay, intellectual disability of unclear origin, dysmorphic features, abnormal physical growth, unusually early or severe onset of clinical conditions, or a positive family history of genetic disease. Genetic variations from the reference sequence range from a single nucleotide alteration in a DNA strand to changes in the number of entire chromosomes and can therefore be detected by various molecular or cytogenetic methods. The development of these techniques and the availability of testing also raise ethical issues that should be adequately considered. Completely new possibilities for gene therapy are also opening up. The recognition of genetically determined diseases will thus enable adequate treatment decisions, assess potentially related comorbidities, and determine the risk of transmission to the offspring.

Key words: genetics, genetically determined diseases, genetic testing, genetic methods, DNA, gene therapy

Korespondující autorka:

RNDr. Petra Dušátková, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84
150 06 Praha
petra.dusatkova@lfmotol.cuni.cz

V současné době je známo více než 6000 vzácných onemocnění – nemocí, jejichž četnost je nižší než 1 : 2000 živě narozených.⁽¹⁾ Celkově postihují vzácné nemoci v Evropě až 6 % populace, jsou tedy závažným zdravotnickým problémem. Odhaduje se, že 75 % nositelů některé ze vzácných nemocí má jasné klinické projevy v dětství, proto

jsou tyto stavy doménou pediatrie. Naprostá většina vzácných nemocí je geneticky podmíněná – jsou důsledkem poruchy jediného genu (monogenně podmíněná onemocnění), vzácněji genetického imprintingu či chromozomální aberace. Genetické vyšetření je proto základní součástí pediatrické péče.

ZÁKLADNÍ POJMY

Genetika se zabývá dědičností a zkoumáním fenotypických a genetických variací organismů. Základy genetiky položil v 19. století Johann Gregor Mendel svými pokusy s křížením rostlin hrachu s různými vlastnostmi. Genetická informace je uchovávána ve formě **dvouřetězcové deoxyribonukleotidové kyseliny (DNA)** v jádře buněk, v malé míře také v mitochondriích. DNA v organismu se souhrnně označuje jako **genom**. Nedlouho po objevu struktury DNA v roce 1953

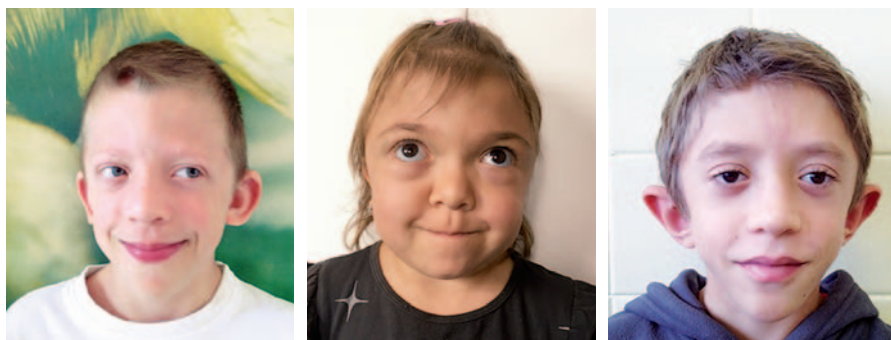
bylo popsáno tzv. centrální dogma genetiky, které tvoří tři základní procesy: 1. **replikace** DNA, kdy se DNA kopíruje během dělení buňky; 2. **transkripce** DNA, kdy DNA představuje vzor (templát) pro přepis do (jednořetězcové) „messenger“ ribonukleotidové kyseliny (mRNA); 3. ta následně slouží jako templát pro překlad (**translaci**) do sekvence aminokyselin tvořící protein.⁽²⁾
DNA v jádře buňky je organizována společně s proteiny (histony) do chromatinu, který se při dělení kondenzuje

Tab. 1: Příklady geneticky podmíněných onemocnění dle typu genetické změny a dědičnosti

CHROMOZOMÁLNÍ ODCHYLKY		
Typ aberace	Charakteristika	Příklady onemocnění
aneuploidie	ztráta nebo přebývání jednoho chromozomu	Turnerův syndrom (obr. 1) Downův syndrom
delece	ztráta chromozomálního úseku DNA zahrnující část jednoho nebo více genů	syndrom cri-du-chat DiGeorgův syndrom
duplikace	přebývání chromozomálního úseku DNA zahrnující část jednoho nebo více genů	subtyp Charcotova–Marieova–Toothova syndromu
inverze	přesun genetického materiálu z jednoho místa chromozomu na jiné; balancovaná (množství genetického materiálu je nezměněno) / nebalancovaná	subtyp hemofilie A
translokace	otočení části chromozomu a znovunapojení na místo zlomu; balancovaná / nebalancovaná (množství genetického materiálu je větší nebo menší)	chronická myeloidní leukemie akutní lymfoblastická leukemie
KRÁTKÉ GENETICKÉ VARIACE		
Typ dědičnosti	Charakteristika	Příklady onemocnění
monogenní, autozomálně dominantní	manifestace fenotypu u heterozygotů s rizikem přenosu a projevu u potomků 50 %	syndrom Noonanové (obr. 2) neurofibromatóza (obr. 3) achondroplazie (obr. 4) diabetes typu MODY familiární hypercholesterolemie
monogenní, autozomálně recesivní	manifestace fenotypu u homozygotů, případně složených heterozygotů s rizikem projevu fenotypu u potomků 25 % a přenašečství 50 %	cystická fibróza kongenitální adrenální hyperplazie (obr. 5) talasemie srpkovitá anemie fenylketonurie
dominantně X-vázaná	manifestace u obou pohlaví (u žen heterozygotek a mužů hemizygotů) s rizikem přenosu a projevu fenotypu u 50 % ženských a 100 % mužských potomků	incontinentia pigmenti Rettův syndrom syndrom fragilního X chromozomu
recesivně X-vázaná	manifestace pouze u mužů, ženy jsou přenašečkami	hemofilie Duchennova svalová dystrofie daltonismus
mitochondriální	přenos po mateřské linii na obě pohlaví; poškozeno je jen určité procento mitochondrií (heteroplazmie)	Leberova dědičná optická neuropatie materálně dědičný diabetes a hluchota Leighův syndrom
polygenní, multifaktoriální	změny ve více genech v kombinaci s vlivem prostředí (mikroorganismy, výživa, stres apod.)	diabetes mellitus 1. a 2. typu Crohnova choroba astma schizofrenie Alzheimerova nemoc celiakie
genetický imprinting	porucha genů, u kterých je aktivní pouze kopie od jednoho z rodičů	Angelmanův syndrom Praderův–Williho syndrom Beckwithův–Wiedemannův syndrom (obr. 6) Silverův–Russellův syndrom (obr. 7)



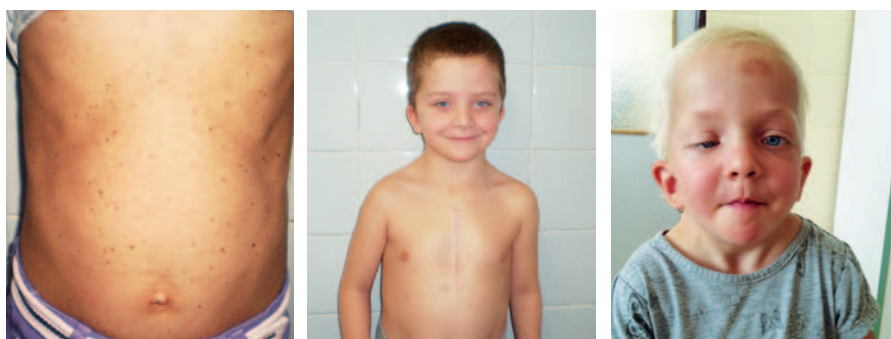
Obr. 1: **Faciální fenotyp dívek s Turnerovým syndromem**



SOS1

KRAS

PTPN11



PTPN11

PTPN11

SHOC2

Obr. 2: **Fenotyp dětí se syndromem Noonanové.** K faciální dysmorfii patří mimo jiné nízko posazené ušní boltce a vysoké čelo. U jednotlivých dětí jsou uvedeny příslušné kauzální geny, které patří do spektra syndromu Noonanové. U chlapce v dolní řadě uprostřed si povšímneme jizvy po střední sternotomii – prodělal operaci pulmonální stenózy. U dívky v dolní řadě vlevo je nápadný výsev pigmentových skvrn. Tento stav se označuje jako syndrom LEOPARD či Noonan-like syndrom s mnohočetnými čokovitými pigmentacemi

do formy chromozomů. Lidská haploidní gameta obsahuje 23 chromozomů (22 autozomů a jeden pohlavní chromozom X nebo Y). Spojením gamet od matky a otce pak vzniká diploidní zygota tvořená **46 chromozomy (karyotyp)**. DNA obsahuje **geny**, základní jednotky dědičnosti, přenášené od rodičů na potomky. Jako **alelu** označujeme jednu z možných forem genu nebo úseku DNA. Člověk dědí jednu alelu

daného úseku DNA od otce a jednu od matky. Pokud jsou obě alely svou sekvencí identické, osoba je pro danou alelu označována jako **homozygot**. Pokud se sekvence alel liší, je osoba označována pro danou alelu jako **heterozygot**. **Hemi-zygot** znamená přítomnost pouze jedné alely, zejména v oblasti chromozomu X nebo Y u mužů.⁽³⁾



Obr. 3: Autozomálně dominantní přenos von Recklinghausenovy neurofibromatózy na podkladě patogenní varianty genu *NF1*: Výsev neurofibromů na předloktí a hřbetu ruky u maminky (vlevo), výsev skvrn barvy bílé kávy u syna (vpravo)



Obr. 4: Pětiletý chlapec s achondroplazií na podkladě patogenní varianty genu *FGFR3*. Tento gen kóduje receptor fibroblastového růstového faktoru 3. typu. Porucha je monoalelická (autozomálně dominantní), ale naprostá většina případů vzniká *de novo*

GENETICKÉ VARIACE

Genetické odchylky od referenčního genomu mohou být přítomny buď **v každé buňce** obsahující DNA, nebo jen **v určitém množství buněk**, pokud ke změně DNA došlo v průběhu dělení oplodněného vajíčka. Tento stav nazýváme **mozaicismus**.

Obor cytogenetiky zkoumá chromozomální odchylky. Vedle chromozomálních aberací existují i genetické změny o velikosti jednoho nebo pouze několika nukleotidů zahrnující záměny, delece, inserce a duplikace.⁽³⁾ Příklady typů patogenních genetických variací uvádí tab. 1.

IMPLEMENTACE GENETIKY V PEDIATRICKÉ PRAXI

Genetické vyšetření zvažujeme například u dětí s výrazným opožděním psychomotorického vývoje, se sníženým intelektem nejasné etiologie, s vícečetnými dysmorfickými znaky (např. brachycefalie, gotické patro, polydaktylie apod.), s abnormálním tělesným růstem, s neobvykle časnou nebo závažnou manifestací klinického onemocnění nebo v případě pozitivní rodinné anamnézy.

Pečlivý sběr rodinné anamnézy představuje důležitý nástroj v indikaci ke genetickému vyšetření i stanovení diagnózy. **Rodokmen** je grafické znázornění příbuzenských vztahů a současně výskytu onemocnění v rodině. Jeho detailní sestavení včetně věku manifestace onemocnění, abortů nebo předčasných úmrtí může být prvním krokem k objasnění etiologie onemocnění v rodině. Mezi přínosy geneticky potvrzené diagnózy patří i možnost volby vhodné léčby, včasné zachycení případných komplikací, určení prognózy vývoje pacienta nebo stanovení rizika přenosu do dalších generací.⁽⁴⁾

METODY GENETICKÉHO TESTOVÁNÍ

Základní metody genetického vyšetřování rozsáhlých i kratších změn stručně shrnuje tab. 2.⁽³⁾

Nalezené varianty se následně komplexně vyhodnocují z hlediska jejich výskytu ve zdravé populaci a/nebo u jiných osob s určitým onemocněním. Posuzuje se předpokládaný dopad změny DNA na funkci proteinu. Dle dostupných informací se pak **varianty řadí do pěti kategorií**: patogenní, pravděpodobně patogenní, benigní, pravděpodobně benigní a varianty nejasného významu.⁽⁵⁾



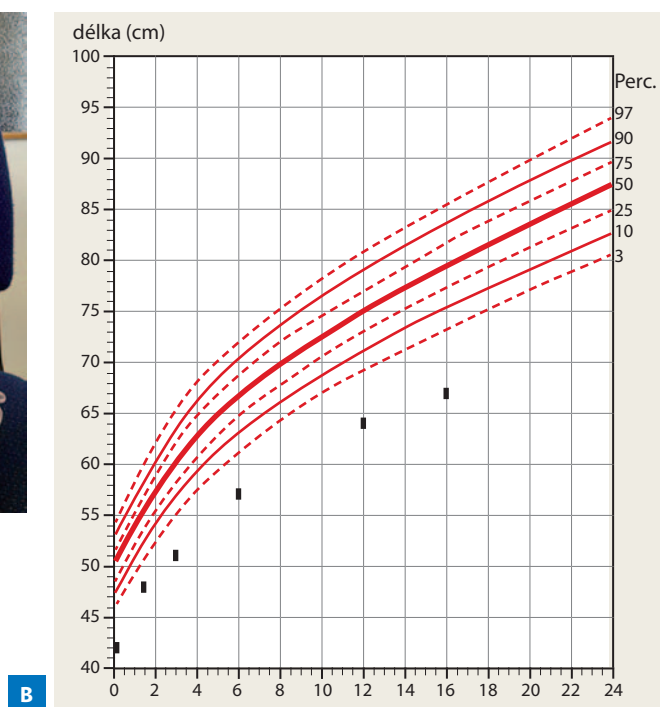
Obr. 5: Kongenitální adrenální hyperplazie při deficitu 21-hydroxylázy na podkladě patogenních variant genu *CYP21A2*. Porucha je bialelická, přenáší se autozomálně recesivně. Zevní genitál novorozené dívky je virilizován na stupeň IV podle Praderovy klasifikace. Klitoris je peniformní, je nápadná fúze labií s jediným ústím (sinus urogenitalis). Vnitřní genitál je ženský

Tab. 2: Základní metody vyšetřování geneticky podmíněných onemocnění

Metoda	Princip
Vyšetření chromozomálních odchylek	
karyotypování	mikroskopické pozorování nabarvených chromozomů
fluorescenční in situ hybridizace (FISH)	mikroskopické pozorování chromozomů značených fluorescenčními sondami
komparativní genomická hybridizace (aCGH)	„soutěž“ vzorku pacienta a reference o pozice na čipu obsahující krátké úseky DNA genomu
amplifikace pomocí ligačních prób (MLPA)	amplifikace prób hybridizovaných na vybrané úseky DNA
Vyšetření krátkých variací	
polymerázová řetězová reakce (PCR)	namnožení specifického úseku DNA
Sangerovo sekvenování	získání sekvence úseku DNA (genu) a porovnání s referencí
sekvenování nové generace (NGS)	získání sekvence desítek nebo i téměř všech lidských genů najednou



Obr. 6: Dvoutměsíční dívka s Beckwithovým–Wiedemannovým syndromem s nápadnou makroglosií a pupeční kýlou (A). Měla výraznou visceromegalii – hepatomegalii, splenomegalii i nefromegalii. CT břicha téže dívky ve věku 17 měsíců (B). Na pravé ledvině jsou patrná dvě ložiska nefroblastomu. Správná genetická diagnóza umožňuje u těchto dětí zahájit onkologický screening a včas rozpoznat rozvíjející se nádory



Obr. 7: Dívka se syndromem Silvera–Russella. Je nápadná asymetrie obličeje a trigonocefalie, která je způsobena gracilním vývojem obličeje a normálním vývojem mozku. Tento stav se někdy označuje jako pseudohydrocefalus (A). V rámci hemihypertrofie měla také rozdílnou délku obou plosků. Dívka se narodila s velmi nízkou porodní hmotností i délkou. Růstový graf ukazuje pokračující růstové opožďování ve věku 16 měsíců (B).

GENETIKA A ETIKA

Pokroky v možnostech genetického vyšetření vedou k navyšování využití genetických testů a přináší nejen potřebu znalosti této oblasti medicíny mezi lékaři, ale také řadu etických výzev. Genetické testování probíhá vždy na základě **informovaného souhlasu**, který získá lékař po srozumitelném vysvětlení důvodů, postupu, přínosu, možných rizik a důsledků genetického vyšetření pacientovi nebo jeho zákonnému zástupci. Informovaný souhlas by měl rovněž obsahovat stanovisko vyšetřované osoby nebo jejího zákonného zástupce týkající se sdělování náhodných (sekundárních) genetických nálezů, což jsou genetické varianty s potenciálním klinickým významem – ovšem nesouvisející s primární indikací ke genetickému vyšetření.⁽⁶⁾ Sekundární genetické nálezy bývají detekovány při využití metod zkoumajících rozsáhlejší oblast DNA pacienta (cytogenetické metody nebo NGS).

Současné možnosti moderní medicíny rovněž umožňují v indikovaných případech provedení **preimplantačního**⁽⁷⁾ nebo **prenatálního genetického vyšetření** s cílem odhalit chromozomální aberace nebo monogenně dědičné onemocnění. V případě známé rodinné zátěže geneticky podmíněného stavu se může provádět, většinou u dětí, tzv. **prediktivní testování**: genetické vyšetření asymptomatické osoby s cílem stanovit riziko vzniku onemocnění.⁽⁸⁾

LÉČBA GENETICKY PODMÍNĚNÝCH ONEMOCNĚNÍ

K výraznému rozvoji dochází nejenom v oblasti genetického testování, ale také v přístupu a možnostech léčby geneticky podmíněných onemocnění. U významného množství onemocnění lze na základě geneticky potvrzené diagnózy pacientovi nabídnout léčbu tzv. na míru (personalizovaná medicína): např. u pacientů s chronickou myeloidní leukémií na podkladě translokace mezi chromozomy 9 a 22, která způsobí fúzi genů BCR a ABL, je účinný syntetický inhibitor tyrozin kinázy blokující proliferaci buněk s fúzním genem.⁽⁹⁾ U osob s určitými formami dědičného diabetu (HNF1A-MODY a HNF4A-MODY) lze nahradit léčbu inzulinem perorálními deriváty sulfonylurey.⁽¹⁰⁾ U dědičných metabolických poruch léčba zahrnuje např. eliminační dietu (fenylketonurie, galaktosemie) nebo substituci nefunkčního enzymu (Gaucherova choroba).⁽³⁾

I když zatím u většiny genetických onemocnění léčba přímo neovlivňuje poškozený gen, přibývá geneticky podmíněných onemocnění, u kterých je dostupná **genová terapie** umožňující opravit kauzální genetickou odchylku, případně vnést funkční gen. Tento typ léčby je úspěšně aplikován např. u spinální svalové atrofie, hemofilie A či srpkovité anémie.⁽¹¹⁾ |

LITERATURA

1. **Orphanet**. Orphanet – portál o vzácných onemocněních [online]. [cit. 2025-07-04]. Dostupné z: <https://www.orpha.net/cs>
2. **Tropp BE**. Molecular Biology. 4. vyd. Burlington: Jones & Bartlett Learning 2012.
3. **Thompson BA, Thompson ML**. Genetics in Medicine. 8. vyd. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015.
4. **Saul RA (ed.)**. Medical Genetics in Pediatric Practice. 1. vyd. New York: Springer 2013.
5. **Richards S, et al**. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants – A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17(5): 405–423. doi: 10.1038/gim.2015.30
6. **Lee K, et al; ACMG Secondary Findings Working Group**. ACMG SF v3.3 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2025; 27(8): 101454.

7. **Practice Committee and Genetic Counseling Professional Group Of The American Society for Reproductive Medicine**. Indications and management of preimplantation genetic testing for monogenic conditions: a committee opinion. Fertility Sterility 2023; 120(1): 61–71.
8. **Botkin JR**. Ethical issues in pediatric genetic testing and screening. Curr Opin Pediatr 2016; 28(6): 700–704.
9. **Hochhaus A, et al**. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. New Engl J Med 2017; 376(10): 917–927.
10. **Naylor RN, et al**. Precision treatment of beta-cell monogenic diabetes: a systematic review. Communications Med (London) 2024; 4(1): 145.
11. **Cetin B, et al**. Gene and cell therapy of human genetic diseases: Recent advances and future directions. J Cell Mol Med 2024; 28(17): e70056.