

Asmenų su intelektine negalia genetinio ištyrimo gairės

E. Preikšaitienė*

J. Kasnauskienė**

A. Utkus*

V. Kučinskas*

**Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra;*

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centras

***Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra*

Santrauka. Intelektinė negalia, taip pat vadinama proto negalia ar kognityviniu sutrikimu, yra būklė, dažnai siejama su plataus spektro ir sunkumo fenotipiniais požymiais. Genetinės priežastys nustatomos vidutiniškai dviems trečdaliams tiriamųjų, o mutacijos labai įvairios – nuo didelių citogenetinių persitvarkymų iki taškinių mutacijų ir netgi epigenetinių pokyčių. Diagnostika sudėtinga, kadangi tai yra heterogeniniai sutrikimai, nulemti įvairių genetinių pokyčių, tačiau dažnai pasireiškiantys kliniškai neatskiriamais fenotipais. Ar pavyks nustatyti diagnozę, iš dalies priklauso nuo paciento ištyrimo plano ir nuodugnumo. Per pastaruosius 15 metų genetikos mokslas sparčiai tobulėja, atsiranda naujų ištyrimo galimybių, todėl keičiasi vaikų su intelektine negalia ištyrimo rekomendacijos. Straipsnyje pateikiamas etapinio pacientų su intelektine negalia ištyrimo planas. Taikant etapinį diagnostinį ištyrimą, didėja diagnostinis efektyvumas ir racionaliau panaudojami brangūs tyrimo metodai. Optimalus diagnostinis ištyrimas pradedamas nuo genealogijos medžio sudarymo, gyvenimo ir ligos anamnezės bei fizinio ištyrimo. Šių duomenų pagrindu atliekama diferencinė diagnostika ir nustatoma klinikinė diagnozė, kuri patvirtinama atlikus specifinius tyrimus. Tačiau, literatūros duomenimis, 65–85 % pacientų su intelektine negalia, atlikus pirmąjį ištyrimo etapą, klinikinė diagnozė lieka nežinoma, arba specifiniais tyrimais nepatvirtinamas klinikinės diagnozės įtarimas. Tokiais atvejais svarbu ieškoti papildomų klinikinių požymių atliekant neurovaizduojamuosius ir kitus instrumentinius tyrimus. Jeigu pastarieji nepadaeda nustatyti klinikinės diagnozės, rekomenduojamas molekulinis kariotipavimas ir su X chromosoma susijusių būklių diagnostika. Po to atliekami tyrimai dėl paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų. Vis dėlto, netgi jei būtų panaudoti diagnostikai visi šiandien prieinami genetiniai tyrimai, vis tiek liktų pacientų su nenustatyta intelektinės negalios priežastimi. Be to, ne visada įmanoma atlikti tyrimą, kuris reikalingas įtariamai diagnozei patvirtinti. Šiais atvejais, jeigu yra galimybė, svarbu saugoti paciento DNR ar ląstelių liniją. Rekomenduojamos pakartotinės paciento konsultacijos. Laukiama tolesnė technologijų pažanga, svarbi tiriant kitus genetinius mechanizmus, kaip somatinės mutacijos, epigenetinės reguliacijos sutrikimai ir poligeniniai pokyčiai, kurių kiekvienas, tikėtina, yra atsakingas už svarbią dalį intelektinės negalios atvejų.

Raktažodžiai: intelektinė negalia, genetinis ištyrimas.

Neurologijos seminarai 2012; 16(54): 283–288

ĮVADAS

Intelektinė negalia, taip pat vadinama protiniu atsilikimu ar kognityviniu sutrikimu, yra įvairiai pasireiškianti būklė, dažnai siejama su plataus spektro ir sunkumo fenotipiniais požymiais. Raidos sutrikimų būna 5–10 % vaikų iki 6 metų amžiaus. 1–3 % vyresnių nei 6 metai vaikų diagnozuojamas protinis atsilikimas [1–3]. Pagal Amerikos protinio atsilikimo asociacijos ir Amerikos psichiatrijos asociacijos apibrėžimą, protinis atsilikimas – daug mažesnė nei vidutinė intelektinė funkcija su adaptacinių įgūdžių ribotumu,

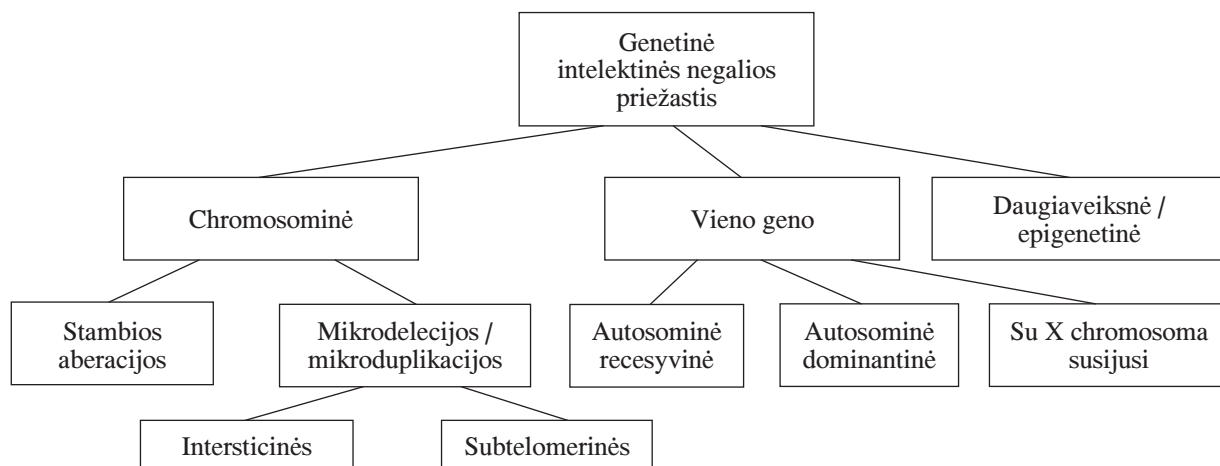
pasireiškianti iki 18 metų amžiaus. Intelektinei negaliai įvertinti būtina nustatyti intelekto koeficientą (IQ). Pagal jį skiriama lengva (IQ 50–69), vidutinė (IQ 35–49), sunki (IQ 20–34) ir gili (IQ < 20) intelektinė negalia.

Genetiniai veiksniai lemia apie 50 % sunkios ir apie 15 % lengvos intelektinės negalios atvejų [4]. Šis sutrikimas gali būti izoliuotas (izoliuota intelektinė negalia) arba pasireikšti kartu su dismorfiniais požymiais, raidos anomalijomis ar neurologiniais simptomais (sindrominė intelektinė negalia). Genetinės priežastys (tiek sindrominės, tiek nesindrominės intelektinės negalios atvejais) gali būti įvairios: chromosominės anomalijos, mutacijos viename gene (mendelinis paveldėjimas) arba mutacijos keliuose genuose kartu su aplinkos poveikiu (daugiaveiksnis paveldėjimas) (1 pav.).

Adresas:

Eglė Preikšaitienė

Tel. (8 659) 15103, el. paštas eglepreiksaitiene@gmail.com



1 pav. Intelektinės negalios genetinės priežastys

Nepaisant technologijų progreso genetikos srityje, intelektinės negalios priežastis lieka nežinoma 50–80 % pacientų [5, 6]. Diagnostika sudėtinga, kadangi tai yra heterogeniniai sutrikimai, nulemti įvairių genetinių pokyčių, ir dažnai pasireiškiantys kliniškai neatskiriamaiais fenotipais. Intelektinės negalios etiologinės diagnozės nustatymo sėkmė iš dalies priklauso nuo ištyrimo plano ir nuodugnumo. 1997 metais buvo suformuotos gairės pacientams su intelektine negalia ištirti [1]. Jose pabrėžiamas mažiausiai trijų kartų genealogijos įvertinimas, pre- ir postnatalinė anamnezė, objektyvus ištyrimas dėl galimų įgimtų anomalijų, dismorfinių požymių, neurologinių ir elgesio sutrikimų ir metabolinių defektų įvertinimas. 1997 metais rekomenduoti laboratoriniai tyrimai: kariotipas, tyrimas dėl lūžios X chromosomos, metaboliniai tyrimai esant indikacijoms, įvertinus anamnezę ir objektyvaus ištyrimo duomenis [1]. Per pastaruosius 15 metų genetikos mokslas sparčiai tobulėja, atsiranda naujų ištyrimo galimybių, todėl keičiasi vaikų su intelektine negalia ištyrimo rekomendacijos [8–11]. Taikant etapinį diagnostinį ištyrimą, didėja diagnostinis efektyvumas ir racionaliau panaudojami brangūs tyrimo metodai. Nors tikriausiai joks protokolas negali pakeisti individualios gydytojo laisvės spręsti, kuriuos tyrimus pacientui atlikti, tikimės, kad, taikant šias gaires, pacientų su intelektine negalia ištyrimas bus racionališnis ir išsamesnis.

I ETAPAS: PIRMIAUSIA FENOTIPAS

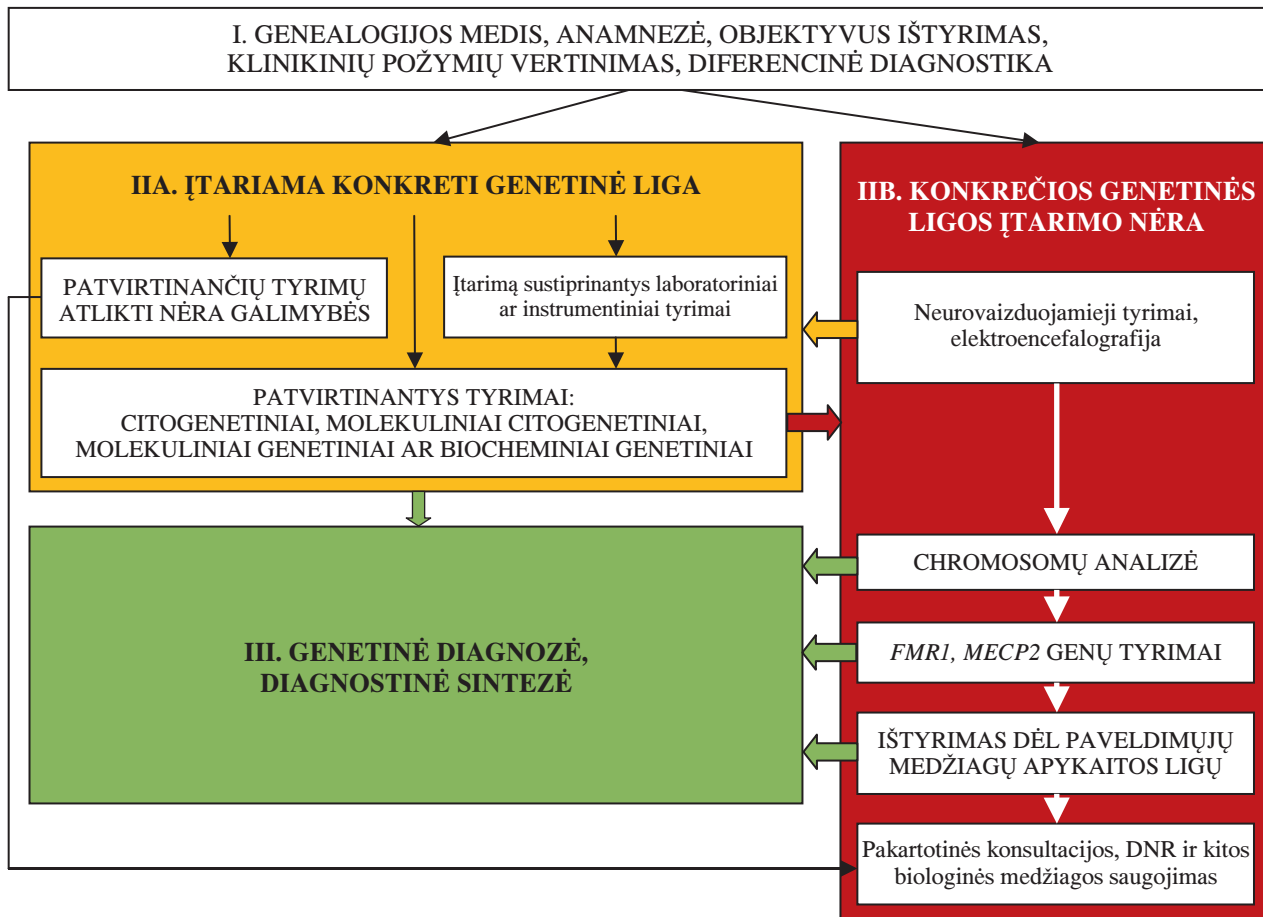
Diagnostinis ištyrimas pradedamas vadovaujantis principu „pirmiausia fenotipas“. Šis etapas apima 5 pagrindinius žingsnius: genealogijos medis (bent trys kartos), gyvenimo ir ligos anamnezė, objektyvus ištyrimas (apžiūra, fiziniai matavimai, auskultacija, perkusija, palpacija), diferencinė diagnostika ir klinikinės diagnozės nustatymas (2 pav.).

Genealogijos duomenimis vertinama, ar intelektinės negalios pasireiškimas yra sporadinis, ar šeiminiškas. Jei atvejis šeiminiškas, nustatomas paveldėjimas (autosominis domi-

nantinis ir recesyvinis, su X chromosoma susijęs dominantinis ir recesyvinis). Klausama, ar tėvai nėra giminės, ar probando mamai ir kitų artimų giminaičių šeimose nėra buvę savaimio nėštumo nutrūkimų, negyvagimių, neonatalinės mirties atvejų.

Anamnezės duomenys suteikia reikšmingos informacijos nustatant intelektinės negalios etiologiją. Aktyviai klausama dėl galimų žinomų intelektinės negalios priežasčių, pradedant nuo prenatalinių veiksnių, pvz., infekcijos (ŽIV, CMV), motinos metabolinių ligų (diabetas, fenilketonurija), teratogenų (alkoholis, karbamazepinas, hidantoinas, trimetadionas, retinoinė rūgštis, varfarinas) ir perinatalinių bei postnatalinių priežasčių, pvz., neišnešiotumas, meningoencefalitas, galvos smegenų trauma. Renkami duomenys apie probando prenatalinį augimą, įgimtas anomalijas, lėtines ligas, psichomotorinę raidą, regą, klausą, elgesį.

Objektyvus ištyrimas yra klinikinės diagnozės nustatymo pagrindas. Ypatingas dėmesys skiriamas antropometriniais matavimams ir detaliam probando apžiūrai. Matuojamas probando ūgis, svoris, galvos ir krūtinės apimtys, vertinama galvos forma ir momenėlių dydis bei forma. Apžiūrimi plaukai, vertinama jų struktūra, ar nėra praretėjimo, ir avirkščiai, padidėjusio plaukuotumo. Įvertinamas blakstienų ilgis, antakių forma ir ilgis. Vertinama akių forma, matuojamas atstumas tarp išorinių ir vidinių akių kampų; nustatoma, ar yra epikantas ir ar vyzdžiai normaliai reaguoja į šviesą. Apžiūrimos akių rainelės, vertinant jų spalvą ir margumą; nustatoma, ar nėra kataraktos. Vertinama lūpų, nosies morfologija, ar filtrai normalaus ilgio. Apžiūrimas gomurys ir dantys, vertinama dantų pozicija ir tarpai tarp jų. Nustatomas ausų padėties santykis su apatinio žandikaulio kampu, įvertinamas vijoklių dydis ir forma. Apžiūrimas kaklas, vertinamas jo ilgis, nustatoma, ar yra kaklo sparneliai ir perteklinės kaklo odos raukšlės. Vertinama krūtinės ląstos forma, atstumas tarp krūtų spėnelių. Išklausa širdies veikla ir kvėpavimas. Palpuojamas pilvas, siekiant įvertinti, ar nepadidėjusios kepenys ir blužnis, ar nėra papildomų darinių pilve. Apžiūrimi išoriniai lytiniai organai. Tiriant kaulų sistemą, būtina įvertinti



2 pav. Pacientų su intelektine negalia ištyrimo schema

kūno proporcijas (viršutinio segmento lyginimas su apatiniu) ir stuburą (deformacijos, kaulų defektai). Apžiūrimos galūnės, vertinant, ar rankų žastai proporcingi dilbiams, kojų šlaunys – blauzdoms. Tikrinamos judesių amplitudės. Apžiūrimos plaštakos ir pėdos, nustatomos delnakaulių ir padikaulių bei pirštakaulių ilgių proporcijos. Tiriami rankų ir kojų pirštai, nagai, vertinama pastarųjų forma, ilgis ir padėtis. Apžiūrimos delno raukšlės. Odoje svarbu pastebėti pigmentacijos pokyčius, balintos kavos dėmės, odos išaugas, kraujagyslines dėmės ir angiofibromas. Hipopigmentinės dėmės vertinamos naudojant Wood'o lempą. Visada naudinga nufotografuoti pastebėtas anomalijas ir pacientą bendrai (visu ūgiu iš priekio, profiliu, veidą iš priekio ir profiliu, plaštakas, pėdas). Tuomet patogu pakartotinai apžiūrėti, aptarti pacientą. Objektivus tyrimas vertinamas kartu su kitų gydytojų specialistų atlikto neurologinio, kardiologinio ištyrimo duomenimis, regos, klausos patikrinimu, pilvo, inkstų echoskopinių tyrimų išvadomis. Pirmų trijų ištyrimo žingsnių diagnostinis našumas – 17–34 % [7, 12].

Diferencinė diagnostika atliekama naudojant duomenų bazes (London Medical Databases, POSSUM ar kitas). Pagal tai, ar pavyksta suformuoti **klinikinę diagnozę**, vadovaujantis genealogijos, anamnezės ir objektyvaus tyrimo duomenimis, pasirenkamas tolesnis tyrimo etapas.

IIA ETAPAS

IIA etapas atliekamas, jeigu pirmojo ištyrimo etapo metu įtariama konkreti genetinė liga (nustatoma klinikinė diagnozė). Jeigu klinikinė diagnozė yra abejotina, esant indikacijoms, atliekami klinikinės diagnostikos įtarimą sustiprinantys tyrimai (laboratoriniai, instrumentiniai). Esant galimybei, klinikinė diagnozė patvirtinama atliekant specifinius genetinius tyrimus, pavyzdžiui, Down sindromas diagnozuojamas atlikus kariotipo tyrimą, Di George – FISH, Angelman ir Prader-Willi sindromams patvirtinti atliekamas 15q11–q13 srities delecijų ir duplikacijų bei metilimo tyrimas, esant lūžios X chromosomos sindromo įtarimui – *FMR1* geno tyrimas, Pompė ligai – fermento –glikozidazės aktyvumo tyrimas ir t. t.

IIB ETAPAS

Jei įtarta klinikinė diagnozė nepatvirtinta ir tais atvejais, kai I etapo metu nepavyksta suformuoti klinikinės diagnostikos, atliekama tyrimų seka: neurovaizduojamieji tyrimai, elektroencefalografija, vektorinė lyginamoji genomo hibridizacija (ar kiti molekuliniai citogenetiniai, molekuliniai genetiniai, citogenetiniai tyrimai nespecifinei visų chromoso-

mų ir genomo ar subtelomerinių chromosomų dalių analizei), *FMR1* geno tyrimas ir ištyrimas dėl paveldimų medžiagų apykaitos ligų (2 pav.).

Neurovaizduojamieji tyrimai. Intelektinė negalia pasireiškia dėl galvos smegenų funkcijos sutrikimo, kurio galimos priežastys – morfogenezės ar histogenezės sutrikimai raidos metu. Kai neaptinkama kitų diagnostikai svarbių klinikinių požymių, neurovaizduojamieji tyrimai gali suteikti reikšmingos diagnostinės informacijos. Šie tyrimai indikuotini kartu su intelektine negalia, esant neurologiniai simptomatikai. Struktūrinės galvos smegenų anomalijos nustatomos 55,3 % ir 39 % tiriamųjų atitinkamai galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) ir kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimais [3]. Abiejų tyrimų diagnostinis našumas (patogeninių pokyčių nustatymas) didėja, jeigu jie atliekami pacientams, kuriems yra mikrocefalija ar makrocefalija ir papildomi neurologiniai simptomai, pvz., hipertoniškumas, spastiškumas, traukuliai, pusiausvyros ir eisenos sutrikimai. Įgimtų galvos smegenų anomalijų nustatymas gali padėti nustatyti sutrikimo priežastį, pvz., mielinizacijos sutrikimas, didžiosios smegenų jungties agenezė ar hipoplazija, smegenėlių hipoplazija yra būdingi Smith-Lemli-Opitz sindromui požymiai. FG sindromui būdinga didžiosios smegenų jungties agenezė, periventrikulinės mazginės heterotopijos, smegenėlių kirmino defektas ir kitos anomalijos. Galvos smegenų MRT tyrimas yra pirmo pasirinkimo tyrimas lyginant su KT, kuris labiau tinkamas tik pacientams su kraniosinostoze ir kalcifikatais.

Elektroencefalografija. Nors epilepsija dažnai pasireiškia esant intelektinei negaliai, elektroencefalografijos (EEG) diagnostinis efektyvumas (specifinės diagnozės nustatymas atlikus tyrimą) yra mažas (0,4–1 %) [3]. Vis dėlto, jei įtariamas epileptinis sindromas (pvz., Lennox-Gastaut, miokloninė epilepsija, Rett sindromas), EEG radiniai turi diagnozę patvirtinančios reikšmės. Be to, specifiniai EEG rezultatai būdingi bent dviem būklėms: lūžios X sindromui ir Angelman sindromui.

Molekulinis kariotipavimas: pirmiausia genotipas. Chromosominės aberacijos priskiriamos dažniausioms šiandien žinomoms genetinėms intelektinės negalios priežastims. Akivaizdu, kad kiekvienas citogenetinio tyrimo technologinis progresas padidina diagnozės nustatymo tikimybę asmenims su kognityviniais sutrikimais. Pagal ankstesnes rekomendacijas, visiems pacientams su intelektine negalia, neatsižvelgiant į tai, ar tai sindrominis, ar izoliuotos intelektinės negalios pasireiškimas, turi būti atliekamas chromosomų ištyrimas mikroskopu – kariotipo tyrimas. Vis dėlto pacientams be dismorfinių požymių mikroskopu matomų chromosominių aberacijų nustatoma tik < 1 % atvejų [13]. Intelektinės negalios diagnostikai pradėjus taikyti subtelomerinį fluorescencinės *in situ* hibridizacijos (FISH) ar sudėtinės nuo ligacijos priklausomų žymenų amplifikacijos (SLŽA) metodą, papildomai išaiškinama 3–6 % IN priežasčių [6]. Tačiau ir pastarieji du metodai apsiriboja tik specifinėmis, subtelomerinėmis chromosomų sritimis. 2003 metais Vissers *ir kiti* pirmą kartą publikavo duomenis apie vektoriais pagrįsto metodo tai-

kymą submikroskopiniams chromosomų nesubalansuotiems persitvarkymams nustatyti visame genome pacientų su intelektine negalia ar dauginiais raidos defektais grupėje [14]. Nuo tada šiam tyrimo metodui naudojami genetiniai lustai pradėti gaminti komerciškai, o molekulinio kariotipavimo metodai (vieno nukleotido polimorfizmu parremta lyginamoji genomo hibridizacija ir vektorinė lyginamoji genomo hibridizacija) pritaikyti diagnostiniams pacientų su intelektine negalia ar dauginiais raidos defektais tyrimams [15]. Siggberg ir kitų duomenimis, tiriant pacientus, kuriems kariotipo tyrimu nenustatyta patologija, molekulinio kariotipavimo diagnostinis našumas – iki 15,8 % [16]. Esant tokiam tyrimo efektyvumui, nenuostabu, kad molekulinio kariotipavimo pritaikymas diagnostikoje keičia asmenų su intelektine negalia ištyrimo gaires [17–19]. Iš tikrųjų, kai klinikiniai požymiai nekelia specifinės klinikinės diagnozės įtariamo (nepasiteisina principas „pirmiausia fenotipas“), molekulinis kariotipavimas labai efektyvus ne tik molekulinės diagnozės nustatymo prasme, bet ir atskleidžiant naujus mikrodelecinius ar mikrodublikacinius sindromus. Tai vadinama „atvirksčios dismorfologijos“ arba „pirmiausia genotipas“ principu, kuriuo naujas genomis sutrikimo apibūdinimas prasideda nuo vieno ar kelių pacientų su intelektine negalia, ir palaipsniui plėtėja iki šio chromosominio pokyčio paieškos didelėje pacientų su intelektine negalia kohortoje. Standartinis kariotipo tyrimas indikuotinas pacientams su akivaizdžiu chromosominiu sindromu (pvz., Down sindromas), esant chromosomų persitvarkymams šeimos nariams arba pasikartojantiems persileidimams šeimos anamnezės duomenimis. Jei dėl techninių kliūčių nėra galimybės atlikti molekulinį kariotipavimą, rekomenduojamas standartinis kariotipo tyrimas (diagnostinis efektyvumas – 3–5 %). Antrą pasirinkimo tyrimas – subtelomerinis SLŽA arba subtelomerinis FISH tyrimas (diagnostinis efektyvumas – 3–8 %).

***FMR1*, *MECP2* genų tyrimai.** Lūžios X sindromas – tai dažnas genetinis sutrikimas, kurį lemia X chromosomoje esančio *FMR1* geno dinaminė mutacija – trinukleotidinis išsiplėtimas. Sindromui būdingos plataus spektro fizinės, elgesio, kognityvinės, psichiatrinės ir medicininės problemos, kurios būna labiau išreikštos vyrams nei moterims. Diagnostinis *FMR1* geno tyrimo efektyvumas vyriškos lyties asmenims – 0,7–7,6 % [3].

Manoma, kad Rett sindromas yra viena dažniausių intelektinės negalios priežasčių mergaitėms (ligos dažnis 1–3:10 000). Jį lemia *MECP2* baltymo stoka, kuris jungiasi su chromatiniu ir reguliuoja transkripciją. Tipiniam Rett sindromui nebūdingi dismorfiniai požymiai, tačiau stebimas ryškus kognityvinis sutrikimas, komunikacijos disfunkcija, stereotipiniai judesiai, augimo atsilikimas, visa tai pasireiškia po normalių 6–18 pirmųjų gyvenimo mėnesių periodo. *MECP2* geno molekulinis genetinis tyrimas rekomenduojamas visoms mergaitėms su sunkia intelektine negalia, netgi jei nėra specifinių Rett sindromui klinikinių požymių (diagnostinis efektyvumas – 1,5 %) [11].

Ištyrimas dėl paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų pradamas I pasirinkimo laboratoriniais biocheminiais ir

biocheminiais genetiniais tyrimais: bendras kraujo tyrimas, gliukozė, kepenų fermentai, kreatinkinazė, šlapimo rūgštis, amoniakas, T4, T3, TSH, kiekybinis aminorūgščių kraujo plazmoje tyrimas, glikozaminoglikanai šlapime. Jei duomenų diagnozei patvirtinti nepakanka, skiriami II pasirinkimo biocheminiai ir biocheminiai genetiniai tyrimai: aminorūgštys, organinės rūgštys šlapime, transferino izoelektrinis fokusavimas, oligosacharidai, varis, ceruloplazminas. II pasirinkimo tyrimai rekomenduojami esant neurologinėi simptomatikai. Metaanalizės duomenimis, rutiniškai atliekant šiuos tyrimus, jų diagnostinis našumas yra prastas (0,6–1,3 %) [20]. Tačiau atsižvelgiant į tai, kad daugumai paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų be intelektinės negalios būdingi ir kiti klinikiniai požymiai (augimo atsilikimas, raidos regresas, epizodinė dekompensacija, hepatosplenomegalija, grubūs veido bruožai), rekomenduojama laboratorinius tyrimus dėl paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų atlikti selektyviai, vadovaujantis klinikiniais ir fizinio ištyrimo duomenimis, ir etapiškai, kitus tyrimus atliekant atsižvelgiant į gautų tyrimų rezultatus. Laikantis tokios taktikos, ištyrimo dėl paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų efektyvumas padidėja iki 13,6 % [21].

III ETAPAS: DIAGNOSTINĖ SINTEZĖ

Nustačius genetinę diagnozę, sudaromas paciento tolesnio stebėjimo, gydymo planas. Diagnozė svarbi pacientui, jo šeimai ir gydytojui. Kai kuriais atvejais pacientui gali būti skirtas gydymas, tam tikros intervencijos, konsultacijos, išankstinis patikrinimas dėl galimų ligos komplikacijų ir funkcinų sutrikimų, sudarytas mokymo planavimas bei išvengiama įvairių nereikalingų tyrimų. Šeimai naudingas ligos nešiotojų išaiškinimas, prognozės šeimai pateikimas, efektyvi prenatalinė diagnostika, jungimasis į atitinkamas medicinines, socialines, paramos organizacijas, konkretus mokymas ir bendravimas su tokią pat diagnozę turinčiomis šeimomis. Gydytojui diagnozė svarbi, kad žinotų ligos prognozę, genetinį mechanizmą, pasikartojimo riziką šeimai, gydymo galimybes, galėtų išvengti nereikalingų tyrimų skyrimo, suteikti kokybišką informaciją dėl asmens su intelektine negalia priežiūros ir rekomendacijas, užtikrintų paramą šeimai, galėtų stebėti mokslo pažangą ir naujas mokslo galimybes, koreguoti priežiūrą, gydymą.

Tačiau, netgi jei diagnostikai būtų panaudoti visi šiaudien prieinami genetiniai tyrimai, vis tiek liktų pacientų su nežinoma intelektinės negalios priežastimi. Be to, ne visada įmanoma atlikti tyrimą, kuris reikalingas įtariamai diagnozei patvirtinti. Nustačius genetinę diagnozę, svarbu saugoti paciento DNR ar ląstelių liniją. Skiriamos pakartotinės reguliariai suplanuotos konsultacijos, vertinami nauji klinikiniai požymiai, atliekami naujai atsiradę tyrimai. Laukiama tolesnė technologijų pažanga, svarbi tiriant kitus genetinius mechanizmus, pvz., somatinės mutacijos, epigenetinės reguliacijos sutrikimai ir poligeniniai pokyčiai, kurių kiekvienas, tikėtina, yra atsakingas už svarbią

dalį intelektinės negalios atvejų. Neabejojama viso egzomo ar net genomo sekvenavimo metodo sėkme monogeninių intelektinės negalios priežasčių diagnostikoje [22–23].

Gauta:
2012 07 24

Priimta spaudai:
2012 08 30

Literatūra

1. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, Cunniff C, Graham JM Jr, Jones MC, Kaback MM, Moeschler J, Schaefer GB, Schwartz S, Tarleton J, Opitz J. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet* 1997; 72(4): 468–77.
2. Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(2): 125–32.
3. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Noetzel M, Sheth RD; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60(3): 367–80.
4. Hagberg B, Kyllerman M. Epidemiology of mental retardation – a Swedish survey. *Brain Dev* 1983; 5(5): 441–9.
5. Flint J, Knight S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13(3): 310–6.
6. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Kraus C, Becker C, Zenker M, Hüffmeier U, Thiel C, Rüschemdorf F, Nürnberg P, Reis A, Trautmann U. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006; 140(19): 2063–74.
7. Majnemer A, Shevell MI. Diagnostic yield of the neurologic assessment of the developmentally delayed child. *J Pediatr* 1995; 127(2): 193–9.
8. Baker K, Raymond F.L, Bass N. Genetic investigation for adults with intellectual disability: opportunities and challenges. *Curr Opin Neurol* 2012; 25(2): 150–8.
9. Gijsbers AC, Lew JY, Bosch CA, Schuurs-Hoeijmakers JH, van Haeringen A, den Hollander NS, Kant SG, Bijlsma EK, Breuning MH, Bakker E, Ruivenkamp CA. A new diagnostic workflow for patients with mental retardation and/or multiple congenital abnormalities: test arrays first. *Eur J Hum Genet* 2009; 17(11): 1394–402. Epub 2009 May 13.
10. Verloes A, Héron D, Billette de Villemeur T, Afenjar A, Baumann C. Diagnostic investigations for an unexplained developmental disability. *Arch Pediatr* 2012; 19(2): 194–207.
11. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2011; 77(17): 1629–35.
12. Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet* 1999; 82(1): 60–6.

13. Macayran JF, Cederbaum SD, Fox MA. Diagnostic yield of chromosome analysis in patients with developmental delay or mental retardation who are otherwise nondysmorphic. *Am J Med Genet A* 2006; 140(21): 2320-3.
14. Vissers LE, de Vries BB, Osoegawa K, Janssen IM, Feuth T, Choy CO, Straatman H, van der Vliet W, Huys EH, van Rijk A, Smeets D, van Ravenswaaij-Arts CM, Knoers NV, van der Burgt I, de Jong PJ, Brunner HG, van Kessel AG, Schoenmakers EF, Veltman JA. Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of sub-microscopic chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet* 2003; 73(6): 1261-70.
15. Bernardini L, Alesi V, Loddo S, Novelli A, Bottillo I, Battaglia A, Digilio MC, Zampino G, Ertel A, Fortina P, Surrey S, Dallapiccola B. High-resolution SNP arrays in mental retardation diagnostics: how much do we gain? *Eur J Hum Genet* 2010; 18(2): 178-85.
16. Sigberg L, Ala-Mello S, Jaakkola E, Kuusinen E, Schuit R, Kohlhase J, Böhm D, Ignatius J, Knuutila S. Array CGH in molecular diagnosis of mental retardation - A study of 150 Finnish patients. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(6): 1398-410.
17. Edelmann L, Hirschhorn K. Clinical utility of array CGH for the detection of chromosomal imbalances associated with mental retardation and multiple congenital anomalies. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1151: 157-66.
18. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biasecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86(5): 749-64.
19. Trakadis Y, Shevell M. Microarray as a first genetic test in global developmental delay: a cost-effectiveness analysis. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(11): 994-9.
20. Stevenson RE. Splitting and lumping in the nosology of XLMR. *Am J Med Genet* 2000; 97(3): 174-82.
21. Papavasiliou AS, Bazigou H, Paraskevoulakos E, Kotsalis C. Neurometabolic testing in developmental delay. *J Child Neurol* 2000; 15: 620-2.
22. Ku CS, Naidoo N, Pawitan Y. Revisiting Mendelian disorders through exome sequencing. *Hum Genet* 2011; 129(4): 351-70.
23. Kuhlensäumer G, Hullmann J, Appenzeller S. Novel genomic techniques open new avenues in the analysis of monogenic disorders. *Hum Mutat* 2011; 32(2): 144-51.

E. Preikšaitienė, J. Kasnauskienė, A. Utkus, V. Kučinskas

GENETIC DIAGNOSTIC GUIDELINES FOR PATIENTS WITH INTELLECTUAL DISABILITY

Summary

Intellectual disability is a broad diagnosis encompassing a wide variety of overlapping phenotypes and severities. Genetic etiologies are found in approximately two-thirds of cases with underlying mutations ranging from large cytogenetic aberrations to point mutations and even epigenetic alterations. Diagnostic is challenging, because these conditions are genetically heterogeneous with many different genetic alterations which may manifest in clinically indistinguishable phenotypes. The diagnostic success often depends on diagnostic workflow of the patient. During the last few years enormous technical progress has been achieved in the area of molecular cytogenetics and molecular genetics, changing the recommendations of evaluation of children with intellectual disability. The stepwise approach of diagnostic evaluation increases the diagnostic yield and makes the use of expensive tools more rational. An optimal diagnostic evaluation starts with family history and genealogy, personal history and clinical evaluation, followed by differential diagnosis. When a specific genetic disorder is suspected, the confirmatory tests must be performed. However, according to the literature, in 65-85% of patients with ID no specific genetic/metabolic disorder is suspected after the first step of evaluation or the suspected diagnosis can not be confirmed. In that case it is always important to look for additional clinical findings, and firstly the neuroimaging is recommended. If still no specific genetic disorder is suspected, molecular karyotyping is recommended, followed by X-linked genetic testing. Finally, screening for inborn errors of metabolism in children with ID is indicated. However, even if all currently available diagnostic methods were applied, there would remain patients with intellectual disability of undetermined cause, and not always the appropriate tests for the suspected genetic disorders are available. In all these cases, where possible, it is important to store patient's cell line or DNA. Systematic follow-up of the patient should be carried out routinely. Further technical advances are necessary to enable investigation of other genetic mechanisms, including somatic mutation, epigenetic dysregulation and polygenic disruption, each of which is likely to account for a significant proportion of cases.

Keywords: intellectual disability, genetic diagnostic guidelines.