

MECP2-gén-duplikáció gyermekkori és praenatalis diagnózisa

Bokor Barbara Anna dr.¹ ■ Török Dóra dr.¹ ■ Horváth Emese dr.¹
László Zsuzsanna dr.¹ ■ Pál Margit dr.¹ ■ Szűcs Péter dr.² ■ Széll Márta dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Szeged

A *MECP2*-duplikációs szindróma (Lubs-féle mentális fejlődési zavar) X-kromoszómához kötött öröklődésmentet mutató ritka kórállapot, amely hemizigóta fiúkban mindig előidéz klinikai tüneteket, míg az eltérést hordozó nők általában tünetmentesek, bár ritkán a nőkben is kialakulhatnak változatos súlyosságú tünetek. Az általunk vizsgált 6 éves leány genetikai konzíliumát mozgás- és beszédfejlődésben észlelt elmaradás miatt kérte a gyermekneurológus szakorvos. A proband kislány kromoszóma vizsgálata normál női karyotypust mutatott. A P245 microdeletions szindrómára specifikus 1A-próbamixszel végzett multiplex ligatiofüggő próbaamplifikációs (MLPA-) vizsgálat az Xq28 kromoszomális régióban a *MECP2*-4b, *MECP2*-3, valamint *MECP2*-1 próbák területén heterozigóta duplikációt jelezett. Az Xq28 kromoszomális régióra specifikus fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH-) vizsgálat során nem tapasztaltunk duplikációt. A családtagok közül a beteg egészséges leánytestvére és édesapja, valamint leány féltestvére nem bizonyult MLPA-vizsgálattal *MECP2*-duplikációnak. A tüneteket mutató édesanyjánál a proband genotípusával megegyező eltérést azonosítottunk. Az édesanya újabb párkapcsolatából fogant várandósságában elvégzett magzati MLPA-vizsgálat a fűmagzatban kimutatta a családban azonosított *MECP2*-duplikációt, a kariotipizálás pedig 21-triszómiát mutatott. A várandós nő a két egymástól független magzati kórállapot miatt kérte a terhesség megszakítását. Az általunk bemutatott eset tanulsága, hogy nem tisztázott fejlődési elmaradással jelentkező páciensek esetén a G-sáv-technikával elvégzett karyotypus-elemzés megfelelő MLPA-vizsgálattal történő kiegészítése segíthet a genotípus-fenotípus összefüggések felállításában és genetikai diagnózis esetén a praenatalis diagnosztika megszervezésében. Orv Hetil. 2024; 165(1): 30–34.

Kulcsszavak: Lubs-féle mentális fejlődési zavar, X-hez kötött mentális fejlődési elmaradás, MLPA-vizsgálat, praenatalis genetikai diagnosztika

Diagnosis of *MECP2* duplication in a child and prenatally

The *MECP2* duplication syndrome (Lubs X-linked mental retardation syndrome) is a rare condition with X-linked inheritance, where affected males are always clinically symptomatic, while female carriers are usually asymptomatic and only rarely show symptoms of varying severity. The 6-year-old girl was referred for genetic consultation by a pediatric neurologist because of motor and speech developmental delay. Chromosome analysis revealed a normal female karyotype. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) analysis with P245 microdeletion syndrome 1A probemix detected a heterozygous duplication of the *MECP2*-4b, *MECP2*-3 and *MECP2*-1 probes in the Xq28 chromosomal region. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) analysis specific for the Xq28 chromosomal region did not show duplication. As a result of the family screening, no duplication was detected of the *MECP2* gene in the family except for her mother. The MLPA analysis in the following pregnancy of the affected mother detected the familial duplication of the *MECP2* gene and additionally trisomy 21 in the male fetus. The mother chose the termination of the pregnancy. Based on the lessons learned from the case we present, in patients with not classified developmental delay the addition of microdeletion MLPA testing to karyotype analysis using G-band technique may help establish the genotype-phenotype correlations.

Keywords: Lubs X-linked mental retardation syndrome, mental retardation, X-linked inheritance, MLPA analysis, prenatal genetic diagnosis

Bokor BA, Török D, Horváth E, László Zs, Pál M, Szűcs P, Széll M. [Diagnosis of *MECP2* duplication in a child and prenatally]. Orv Hetil. 2024; 165(1): 30–34.

(Beérkezett: 2023. október 24.; elfogadva: 2023. október 28.)

Rövidítések

EEG = elektroencefalográfia; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; IVD = *in vitro* diagnosztika; MDS = *MECP2*-duplikációs szindróma; *MECP2* = (methyl-CpG-binding protein 2) metil-citozin-foszfát-guanin-kötő fehérje-2; MLPA = (multiplex ligation-dependent probe amplification) multiplex ligatíofüggő próbaamplifikáció; MR = mágneses rezonancia; OMIM = (Online Mendelian Inheritance in Man) a 'Mendeli öröklődés emberben' projekt online adatbázisa

A *MECP2*-gén (a 'methyl-CpG-binding protein 2' kódolója; OMIM #300005) az X-kromoszóma Xq28-régiójában helyezkedik el, a gén által kódolt fehérje az epigenetikai módosítások folyamatában játszik szerepet [1]. Az első, *MECP2*-génnel társult betegség a Rett-szindróma (OMIM #312750) volt, melynek háttérben a *MECP2*-gén funkcióvesztéses pontmutációit azonosították [2, 3]. A Rett-szindróma X-kromoszómához kötött, domináns öröklődésmenetet mutató, súlyos pszichomotoros fejlődési elmaradással és neurológiai tünetekkel járó kórkép nőkben, az XY-genotípusú fiúk korán meghalnak [4–6].

A fenotípusosan hasonló, de elsősorban férfiaknál előforduló *MECP2*-duplikációs szindróma (OMIM #300260; intellectual developmental disorder, X-linked, syndromic, Lubs type; MDS) egyes szakirodalmi adatok szerint az ismeretlen eredetű, X-hez kötött öröklődésmenetet mutató mentális elmaradások háttérben 1%-ban mutatható ki [7]. A szindróma prevalenciájával eddig csupán egy ausztrál tanulmány foglalkozott, mely alapján a szindróma születéskori prevalenciája kb. 0,65/100 000 élve születés, míg férfiak esetén kb. 1/100 000 élve születés (az utóbbi feltételezhetően alábecslése a valós értéknek) [8]. A *MECP2*-duplikációs szindróma leggyakoribb tünetei fiúk esetén a pszichomotoros fejlődési elmaradás, közepes-súlyos intellektuális elmaradás, neurológiai tünetek, visszatérő felső légúti fertőzések, valamint gastrointestinalis tünetek [3–5, 7–11]. A szakirodalomban leírt esetek eddig szinte kivétel nélkül familiáris *MECP2*-duplikációs esetek voltak, amelyeknél az érintettek általában tünetmentes, hordozó édesanyjától öröklötték az eltérést, míg *de novo* és apai eredetű eltérésekről csak ritkán számoltak be [3, 5–7, 12].

Bár a *MECP2*-duplikációt hordozó nők többsége tünetmentes, az utóbbi évtizedben egyre több esetben számoltak be tünetekkel járó esetekről is [3, 6, 7, 12, 13]. A nőknél leggyakrabban leírt tüneteket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Esetbemutató

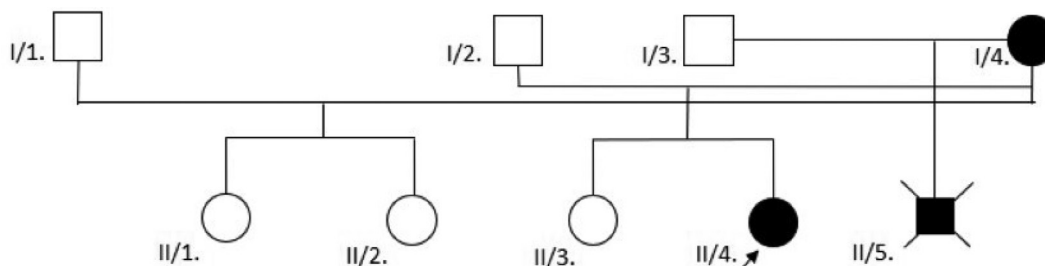
Az indexpáciens (I. ábra, II/4.), egy 6 éves leánygyermek genetikai kivizsgálását mozgás- és beszédfejlődésben észlelt elmaradás miatt kezdtük meg gyermekneurológus szakorvos kérésére. A gyermek 3,5 hónaposan kezdett forogni, 5–6 hónaposan a tárgyakat célzottan megfogta, 10 hónapos korára stabilan ült, segítséggel elkezdett felállni, 13 hónapos korában kezdett önállóan járni, de 18 hónapos koráig sokszor elesett. A nevelőszülők 20 hónaposan kezdték korai mozgásfejlesztésre, gyógytornára és beszédfejlesztésre vinni, ekkor járása széles alapú volt, bokái járás közben befelé dőltek. 6 éves korára a járása közepes léptékű, iránytartó, lefelé lépcsőzésnél kissé bizonytalanabb.

A beszédfejlődését illetően 7–8 hónaposan 1-1 szót, 16 hónapos korára 20–30 szót mondott, de a nevelőszülő számára úgy tűnt, mintha a tudott szavakat elfelejtené, beszéde sokszor halandzsanyelv volt. 4 éves korára kb.

1. táblázat | A szakirodalmi adatok alapján a *MECP2*-duplikációs szindrómában érintett nőkre jellemző, leggyakrabban leírt tünetek megjelenése az indexpáciensnél és édesanyjánál

	Indexpáciens (II/4.)	Édesanya (I/4.)
Endokrinológiai betegség (például diabetes mellitus, hypothyreosis)	–	–
Autoimmun betegség	–	–
Menstruációs ciklus zavarai	n. é.	n. a.
Enyhe-közepes mentális elmaradás	+	+
Pszichomotoros fejlődési elmaradás	+	n. a.
Pszichiátriai problémák	n. a.	n. a.
Gastrointestinalis panaszok	+	–
Gyermekkorban visszatérő infekciók	n. a.	n. a.

n. a. = nincs adat; n. é. = nem értelmezhető; + = jelen van; – = nincs jelen

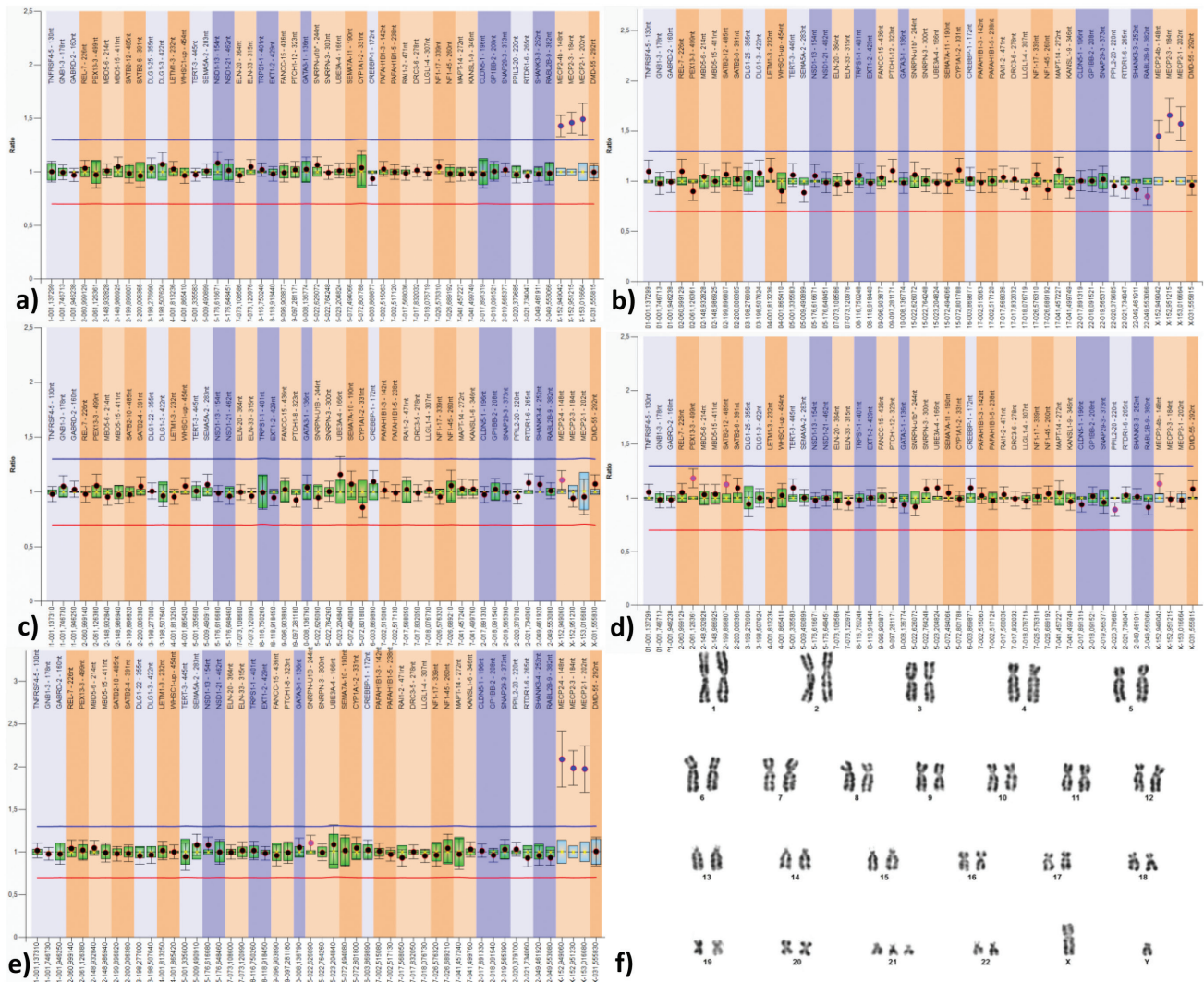


1. ábra | Az esetbemutatóban szereplő gyermek családfája. Az indexpáciens az ábrán nyíllal van jelölve. A tünetmentes férfiakat üres négyzet, a tünetmentes nőket üres kör, a tünetes férfiakat kitöltött négyzet, a tünetes nőket kitöltött kör jelöli

50–100 szót használt, 6 éves korára rövid mondatokban kezdett beszélni. A vizsgálat idejére beszédértése megfelelő, az utasításokat megértette. Mozgás- és beszédfejlődésében a vizsgálat időpontjában kb. 2–3 év lemaradás volt észlelhető. Súlygyarapodása vonatott, étkezése nehezített volt, a falatokat sokszor nem akarta lenyelni, sokáig a szájában tartotta, kiköpte. Szobatisztasága 3,5 éves korára alakult ki.

A neurológiai vizsgálat során érdemi eltérés nem volt észlelhető, az EEG és a koponya-MR-vizsgálat során

kóros eltérés nem volt tapasztalható. A gyermek arcán, fején nem voltak dysmorph jelek. A megfigyelt tünetek (1. táblázat) háttérének tisztázására kariotipizálást végeztünk G-sáv-technikával, valamint microdeletiós MLPA-vizsgálatot indítottunk P245 microdeletiós szindrómára specifikus 1A-próbamix (SALSA-MLPA Probemix P245-B1 Microdeletion Syndromes-1A, IVD-certified, MRC Holland, Amszterdam, Hollandia) alkalmazásával. A kariotipizálás normális női mintázat eredményezett (46,XX), azonban a microdeletiós



2. ábra | A P245 microdeletiós szindrómára specifikus 1A-próbamix alkalmazásával végzett MLPA-vizsgálatoknak, valamint a magzati kariotípus-vizsgálatnak az eredményei
 a) A tünetes indexpáciens pozitív MLPA-eredménye, melyen a *MECP2*-génnek megfelelő MECP2-4b, MECP2-3 és MECP2-1 próbáknál heterozigóta duplikáció látható
 b) A tünetes édesanya pozitív MLPA-eredménye, melyen a *MECP2*-génnek megfelelő MECP2-4b, MECP2-3 és MECP2-1 próbáknál heterozigóta duplikáció látható
 c) A tünetmentes édesapa negatív MLPA-eredménye, melyen a *MECP2*-génnek megfelelő próbáknál a férfiaknak megfelelő normális kópiaszám látható
 d) A tünetmentes lánytestvér negatív MLPA-eredménye, melyen a *MECP2*-génnek megfelelő próbáknál a nőknek megfelelő normális kópiaszám látható
 e) A fűmagzat pozitív MLPA-eredménye, melyen a *MECP2*-génnek megfelelő MECP2-4b, MECP2-3 és MECP2-1 próbáknál hemizigóta duplikáció látható
 f) A fűmagzat kariotípus-eredménye, melyen a 21. kromoszóma triszómiája látható

MECP2 = metil-citozin-foszfát-guanin-kötő fehérje-2; MLPA = multiplex ligatíofüggő próbaamplifikáció

MLPA-vizsgálat eredménye alapján az Xq28-régióban, a *MECP2*-génhez kötődő *MECP2*-4b, *MECP2*-3, valamint *MECP2*-1 próbáknál heterozigóta duplikáció volt kimutatható (2/a ábra). Annak megítélésére, hogy az MLPA-vizsgálat során észlelt duplikáció az Xq28 kromoszomális régióban nagyobb kiterjedésű duplikáció részeként van-e jelen, X-kromoszóma-telomer-specifikus FISH-vizsgálatot végeztünk (Vysis TelVysion XqSO és XpSGn próbák, Abbott Molecular Inc., Des Plaines, IL, USA), melynek során 25 vizsgált mitotikus sejten a normális női karyotipusnak megfelelő hibridizációs mintázatot találtunk: ish(X)(pterx2)(qterx2).

Családvizsgálat keretében a gyermek édesanyjának (1. ábra, I/4.), édesapjának (1. ábra, I/2.), anyai leány édestestvérének (1. ábra, II/3.) és egy anyai leány féltestvérének (1. ábra, II/1.) genetikai vizsgálatát is elvégeztük. A családvizsgálat megkezdésekor tudomásunk szerint minden vizsgált családtag tünetmentes volt, azonban az édesanya (1. ábra, I/4.) vizsgálata során észleltük mentális érintettségét (1. táblázat). Az édesanya esetén neurológiai, pszichiátriai kivizsgálás nem történt, így a mentális érintettség mértéke a vizsgálat idejében nem volt megítélhető pontosan, legmagasabb iskolai végzettsége 4 elemi iskola. Minor anomáliák az édesanyán nem észlelhetők, ismert betegségről nem tud, gyógyszerrel rendszeresen nem szed.

Minden családtag esetén végeztünk karyotipus-vizsgálatot G-sáv-technikával, mely a vártnak megfelelően normális eredményt adott minden esetben. A P245 microdeletió szindrómára specifikus IA-próbamix alkalmazásával végzett MLPA-vizsgálat a tünetmentes családtagok esetén minden vizsgált régióban normális kópiaszámot mutatott (2. ábra), míg az édesanya esetén a gyermeknél észlelttel azonos heterozigóta duplikációt találtunk a *MECP2*-génnek megfelelő próbáknál (2/b ábra).

A kivizsgálást követő genetikai tanácsadás során az édesanya jelezte, hogy 20. gestációs hetes várandós. Az I. trimeszteri ultrahangvizsgálat során a magzatnál kóros eltérést nem láttak. A magzat (1. ábra, II/5.) genotípusának megismerése céljából praenatalis genetikai diagnosztikát javasoltunk transzabdominalis magzatvíz- és köldökzsinór-vérvétel útján nyert mintákból. Az édesanya hozzájárulását követően a mintavételeket elvégeztük. A magzati minták citogenetikai vizsgálata során a magzatnál 21-es triszómiát (47,XY,+21) találtunk (2/f ábra). A microdeletió MLPA-vizsgálat a magzati mintákban is kimutatta az édesanyánál és az indexpáciensnél a *MECP2*-génben korábban azonosított duplikációt (2/e ábra). Részletes felvilágosítás után a gravida a terhesség megszakítása mellett döntött. A beavatkozás zavartalanul lezajlott, fetopatológiai vizsgálat során a magzatnál fejlődési rendellenességet nem észleltek, ez azonban nem zárja ki a genetikai vizsgálatigazolt kromoszóma-rendellenesség fennállását.

Megbeszélés

A nem specifikus pszichomotoros és mentális elmaradás etiológiája mind izolált formában, mind szindrómás esetekben igen komplex, kialakulásukban a környezeti faktorok mellett a genetikai tényezők kóroki szerepe igen gyakori [15, 16], az esetek 50%-ában genetikai faktorok lehetnek a felelősek [17]. A leggyakrabban (kb. 15–40%-ban) a kromoszómák számbeli eltérései [15], kb. 15–20%-ban különböző microdeletiók vagy mikroduplikációk (microdeletiók/mikroduplikációs szindrómák) [17], kb. 2–3%-ban fragilis X szindróma [15], míg a további esetekben egyéb kóroki mutációk [16] mutathatók ki.

A bemutatott eset felhívja a figyelmet a genetikai tanácsadás nehézségeire olyan esetekben, amelyeknél ugyanazon genetikai eltérés következtében a kialakuló fenotípus súlyossága igen széles skálán mozoghat. Míg férfiaknál a *MECP2*-duplikációs szindróma minden esetben közepes-súlyos mentális vagy pszichomotoros fejlődési elmaradással, bizonyos esetekben további tünetekkel jár, addig nőknél a tünetmentes hordozói állapot a leggyakoribb, azonban a szakirodalomban leírtak és az általunk bemutatott anya-lánya eset alapján is látható, hogy akár a férfiéhez hasonló súlyosságú fenotípus is kialakulhat. Ennek hátterében a nőknél az X-kromoszóma nem random inaktivációja áll [6], ennek aránya határozza meg a kialakuló tünetek súlyosságát. Bár esetünkben a fiúmagzatnál mind a 21-triszómia, mind a *MECP2*-duplikáció hordozása indokolta a terhesség megszakítását, leánymagzat esetén a tünetek változatosága miatt a terhesség kiviselése mellett dönthetett volna az édesanya.

Következtetés

Az általunk ismertetett, *MECP2*-duplikációval terhelt család esetével azt kívántuk bemutatni, hogy nem specifikus fejlődési elmaradással jelentkező gyermekeknél a G-sáv-technikával elvégzett kariotipizálás kiegészítése microdeletió MLPA-vizsgálattal segíthet örökletes genetikai eltérések kimutatásában, és ezáltal az ismétlődési esetek megelőzését teheti lehetővé praenatalis genetikai diagnosztika alkalmazásával.

Anyagi támogatás: A kézirat az Interreg V-A Románia-Magyarország Program (Projekt azonosító: ROHU339 HEALTH-PREGN-ROHU) támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: B. B. A.: Irodalomkutatás, a kézirat megírása, az ábrák szerkesztése. T. D.: A páciensek genetikai tanácsadása. H. E.: A páciensek genetikai tanácsadása, laboratóriumi lelet validálása, a kézirat szakmai véleményezése. L. Zs.: Laboratóriumi lelet validálása, a kézirat szakmai véleményezése. P. M.: A kézirat

szakmai véleményezése. Sz. P.: Az indexpáciens vizsgálata, gondozása. Sz. M.: A kézirat szakmai véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Nyilatkozat: A cikk tartalma nem feltétlenül tükrözi az Európai Unió hivatalos álláspontját.

Irodalom

- [1] D’Mello SR III. *MECP2* and the biology of *MECP2* duplication syndrome. *J Neurochem.* 2021; 159: 29–60.
- [2] Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999; 23: 185–188.
- [3] Ta D, Downs J, Baynam G, et al. A brief history of *MECP2* duplication syndrome: 20-years of clinical understanding. *Orphanet J Rare Dis.* 2022; 17: 131.
- [4] Rett A. On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood. [Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie im Kindersalter.] *Wien Med Wochenschr.* 1966; 116: 723–726. [German]
- [5] Collins BE, Neul JL. Rett syndrome and *MECP2* duplication syndrome: disorders of *MECP2* dosage. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022; 18: 2813–2835.
- [6] Grasshoff U, Bonin M, Goehring I, et al. *De novo* *MECP2* duplication in two females with random X-inactivation and moderate mental retardation. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19: 507–512.
- [7] Van Esch H. *MECP2* duplication syndrome. *Mol Syndromol.* 2011; 2: 128–136.
- [8] Giudice-Nairn P, Downs J, Wong K, et al. The incidence, prevalence and clinical features of *MECP2* duplication syndrome in Australian children. *J Paediatr Child.* 2019; 55: 1315–1322.
- [9] Lubs H, Abidi F, Bier JA, et al. XLMR syndrome characterized by multiple respiratory infections, hypertelorism, severe CNS deterioration and early death localizes to distal Xq28. *Am J Med Genet.* 1999; 85: 243–248.
- [10] Meins M, Lehmann J, Gerresheim F, et al. Submicroscopic duplication in Xq28 causes increased expression of the *MECP2* gene in a boy with severe mental retardation and features of Rett syndrome. *J Med Genet.* 2005; 42: e12.
- [11] Van Esch H, Bauters M, Ignatius J, et al. Duplication of the *MECP2* region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 442–453.
- [12] Makrythanasis P, Moix I, Gimelli S, et al. *De novo* duplication of *MECP2* in a girl with mental retardation and no obvious dysmorphic features. *Clin Genet.* 2010; 78: 175–180.
- [13] Reardon W, Donoghue V, Murphy AM, et al. Progressive cerebellar degenerative changes in the severe mental retardation syndrome caused by duplication of *MECP2* and adjacent loci on Xq28. *Eur J Pediatr.* 2010; 169: 941–949.
- [14] Hungarian Parliament. Act LXXIX of 1992 on the protection of fetal life. [1992. évi LXXIX. törvény a magzati élet védelméről.] Available from: <https://net.jogtar.hu/jogszabaly?docid=99200079.tv> [Hungarian]
- [15] Shaffer LG. American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med.* 2005; 7: 650–654.
- [16] Vasudevan P, Suri M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability. *Clin Med.* 2017; 17: 558–561.
- [17] Miclea D, Szucs A, Mirea A, et al. Diagnostic usefulness of MLPA techniques for recurrent copy number variants detection in global developmental delay/intellectual disability. *Int J Gen Med.* 2021; 14: 4511–4515.

(Bokor Barbara Anna dr.,
Szeged, Somogyi u. 4., 6720
e-mail: bokor.barbara.anna@med.u-szeged.hu)

„*Quam multa, priusque facta sunt, fieri non posse judicantur.*” (Plinius)
(Mennyi mindent tartottak lehetetlennek, mielőtt megtörtént volna.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)