

## 40

## PHELAN-McDERMIDOV SINDROM

Phelan-McDermidov sindrom (PMS) rijetko je genetsko stanje uzrokovano delecijom ili drugom strukturnom promjenom završnog kraja kromosoma 22 u regiji 22q13 ili mutacijom gena SHANK3 koja uzrokuje bolest. Iako se opseg i težina simptoma mogu razlikovati, općenito se smatra da PMS karakteriziraju neonatalna hipotonija (nizak mišićni tonus u novorođenčadi), normalan rast, odsustvo ozbiljno odgođenog govora, umjereno do ozbiljno kašnjenje u razvoju i manje dismorfne značajke.

Genetske promjene koje uzrokuju PMS razlikuju se od osobe do osobe i mogu se dogoditi slučajno (de novo) ili se mogu naslijediti od roditelja (20 %) koji nosi povezanu genetsku promjenu. Budući da se genetske promjene razlikuju, simptomi PMS-a također se razlikuju i mogu uzrokovati širok spektar medicinskih, intelektualnih

i bihevioralnih izazova. Najčešće karakteristike koje se javljaju kod osoba s PMS-om su intelektualne poteškoće različitog stupnja, odgođen ili odsutan govor, simptomi poremećaja iz autističnog spektra, nizak tonus mišića, kašnjenje motoričkih funkcija i epilepsija. Trenutno nema lijeka ili liječenja posebno za PMS, ali znamo kako upravljati mnogim simptomima, a istraživači marljivo rade na poboljšanju našeg znanja o PMS-u i pronalaženju lijekova i terapija koji mogu pomoći osobama oboljelima od PMS-a.

Trenutna istraživanja pokazuju da nesposobnost jedne funkcionalne kopije gena SHANK3 da proizvede dovoljno proteina Shank3 za normalno funkcioniranje (haploinsuficijencija) može biti odgovorna za većinu neuroloških simptoma (kašnjenje u razvoju i odsutnost govora) povezanih s ovim poremećajem.

Osobe oboljele od PMS-a često pokazuju simptome u vrlo ranom djetinjstvu, ponekad pri rođenju i u prvih šest mjeseci života. Često imaju hipotoniju (nizak ili slab mišićni tonus) i kašnjenje u razvoju (ne postižu razvojne prekretnice poput prevrtanja, sjedenja, hodanja ili govora na vrijeme). Rjeđe se kod neke djece javljaju srčane mane (poput rupe u srcu) ili oštećenja bubrega, iako one obično nisu opasne po život. To su često prvi uočljivi simptomi i oni potiču obitelji da započnu dijagnostiku.

Kako djeca rastu, razvijaju se i dodatni simptomi. Osobe koje boluju od PMS-a obično imaju umjerena do teška razvojna i intelektualna oštećenja, većina ne usvaja funkcionalni jezik, a oko 75 % njih ima dijagnozu poremećaja iz autističnog spektra. Problemi u ponašanju mogu proizlaziti iz autizma (npr. repetitivna ponašanja), loših komunikacijskih vještina ili biti nepoznatog podrijetla. Često se prijavljuju poremećaji

spavanja, kao i poteškoće s učenju korištenja toaleta, te problemi s gutanjem i hranom. Oko 40 % osoba razvije napadaje koji mogu varirati od blagih do teških.

Mnogi roditelji izvještavaju da im se čini da njihovo dijete ne osjeća bol kao većina ljudi, već ima vrlo slabu percepciju boli. Zbog slabe percepcije boli povezane s komunikacijskim problemima roditeljima može biti teško znati kada njihovo dijete boli zbog zatvora, refluksa ili drugih stanja koja treba liječiti. Čini se i da se osobe s PMS-om također znoje manje od ostalih te da kod njih postoji rizik od pregrijavanja. Vrlo je važno da njegovatelji pažljivo prate ozljede i pregrijavanje. Potrebno je poduzeti mjere predostrožnosti kako bi se osoba zaštitila od izravne sunčeve svjetlosti, koristiti kremu za sunčanje i osobu dobro hidratizirati.

Unatoč ovim medicinskim i razvojnim problemima, dojenčad s PMS-om obično je lako zabavljati, a odrasli često imaju lijepu narav.

Većina novorođenčadi s PMS-om normalno raste prije rođenja (intrauterini rast) s normalnim rastom nakon rođenja (postnatalno). Prvi fizički znak povezan s PMS-om je novorođenačka hipotonija (nizak tonus mišića) koja može biti popraćena poteškoćama s hranjenjem, slabim plačem i lošom kontrolom glave. Djeca također imaju značajna kašnjenja u postizanju ranih razvojnih prekretnica, poput prevrtanja, puzanja i hodanja, što je povezano s niskim mišićnim tonusom.

Značajke lica povezane s PMS-om uključuju izduženi oblik glave (dolicocefalija), velike/istaknute uši, pune obrve, duboko postavljene oči, duge trepavice, pune ili napuhle

kapke, opuštene kapke (ptoza), plosnati središnji dio lica, pune ili podbuhle obraze, široki most nosa, povećani (bulbozni) nos i šiljastu bradu. Ostale značajke uključuju relativno velike ruke i nerazvijene (displastične) nokte na nogama. Ponašanje se opisuje kao „slično autističnom“ s taktilnom obrambenošću, tjeskobom u društvenim situacijama, izbjegavanjem kontakta očima i samostimulativnim ponašanjem. Ostale osobine ponašanja uključuju smanjenu percepciju boli i opsesivno žvakanje neprehrambenih proizvoda.

Okolo 25 % osoba s PMS-om ima abnormalnosti bubrega, uključujući multi-cistične bubrege, jedan bubrege koji ne funkcionira (nedovoljno razvijen ili displastičan), bubrežne kamence i povratak urina u bubrege (uretralni refluks). Sva djeca s dijagnozom PMS-a trebala bi napraviti ultrazvuk bubrega radi provjere bubrežnih oštećenja.

Više od 15 % osoba s PMS-om ima arahnoidne ciste (vrećice ispunjene tekućinom na površini mozga), u usporedbi s oko 1 % opće populacije. Iako male arahnoidne ciste mogu ostati bez simptoma (asimptomatske), veće ciste mogu uzrokovati povećani intrakranijski tlak što rezultira razdražljivošću, neprestanim napadajima plača, jakim glavoboljama, cikličkim povraćanjem i napadajima. Snimanje mozga magnetskom rezonancom i računalnom tomografijom indicirano je ako se sumnja na arahnoidnu cistu na temelju simptoma povišenog intrakranijskog tlaka.

Iako značajne informacije nisu dostupne o starijim osobama s PMS-om, trenutni podaci sugeriraju da se tijekom adolescentskih i ranih odraslih godina mogu razviti limfedem (nakupljanje tekućine u rukama i

nogama) i celulitis (upala potkožnog tkiva uslijed infekcije).

**Uzroci**  
PMS je uzrokovan brisanjem ili poremećajem segmenta dugog kraka (q) kromosoma 22 koji je identificiran kao 22q13. Kromosomi se nalaze u jezgri svih stanica tijela. Oni nose genetske informacije za rast i razvoj svake osobe. Parovi ljudskih kromosoma uključuju autosome s brojevima od 1 do 22 i spolne kromosome X i Y. Ženske osobe imaju dva X kromosoma, dok muške osobe imaju jedan X i jedan Y kromosom. Svaki kromosom ima kratki krak označen slovom „p“ i dugi krak označen slovom „q“. Kromosomi se dalje dijele na numerirane trake. Stoga se „kromosom 22q13“ odnosi na traku 13 na dugom kraku (q) kromosoma 22.

Većina slučajeva PMS-a posljedica je spontanog (de novo) prekida u dugom kraku kromosoma 22 koji se javlja iz nepoznatih razloga (sporadično). Segment kromosoma 22 izvan (distalno od) prekida je izgubljen (izbrisan). U takvim slučajevima, koji se nazivaju jednostavnim brisanjima, poremećaj se ne nasljeđuje od roditelja. Odnosno, roditelji imaju normalne kromosome, ali prekid u kromosomu 22 dogodio se kao „nova mutacija“ u jajašcu ili spermiju koja doprinosi stvaranju embrija. Kao i u mnogim drugim sindromima distalnog brisanja, vjerojatnije je da će se brisanje kromosoma 22q13 dogoditi na kromosomu 22 koji je naslijeđen od oca (u spermiju) nego kromosomu 22 koji je naslijeđen od majke (u jajašcu).