

MENTÁLIS RETARDÁCIÓ GYERMEKKORBAN. AZ INFORMATÍV MORFOGENETIKAI VARIÁNSOK PREVALENCIÁJA

CSÁBI GYÖRGYI¹, ARADI PÁLMA *oh.*¹, HOLLÓDY KATALIN¹, TÉNYI TAMÁS²

Pécsi Tudományegyetem, ¹Gyermekgyógyászati Klinika, ²Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők rövid közleményükben mentálisan retardált gyermekek között tanulmányozták az informatív morfogenetikai variánsok prevalenciáját. Retrospektív vizsgálatuk 4 évet ölelt fel, s 135 mentális retardáció miatt hospitalizált gyermek klinikai epidemiológiai adatait és diszmorfológiai profilját elemezték. Deskriptív tanulmányukban megállapítható volt, hogy a mentálisan retardált gyermekekben a minor anomáliák gyakorisága magasabb a populációs átlagnál. A dysmorfiás fület és a koponya eltérő méretét találták a leggyakoribbnak. Felhívják a figyelmet a minor malformációk és a fenogenetikai variánsok eltérő jelentőségére és prediktív-diagnosztikus értékére.

KULCSSZAVAK: mentális retardáció, informatív morfogenetikai variánsok, minor fizikális anomáliák, klinikai epidemiológia

MENTAL RETARDATION IN CHILDHOOD. THE PREVALENCE OF INFORMATIVE MORPHOGENETIC VARIANTS

The authors observed the prevalence of informative morphogenetic variants among mentally retarded children. In their retrospective examination of a 4 years long period, they included 135 hospitalized children and analysed their clinical epidemiological and dysmorphologic profiles. In their descriptive analysis they found ear abnormalities and abnormal head circumference as the most common dysmorphologic sings among mentally retarded children, and they emphasize the highly different importance and predictive-diagnostic value of minor malformations and phenogenetic variants..

KEYWORDS: mental retardation, informative morphogenetic variants, minor physical anomalies, clinical epidemiology

BEVEZETÉS

A prenatális és perinatális fejlődést érintő zavarok kapcsán kialakuló mentális retardációk esetében az informatív morfogenetikai variánsok megjelenése lényegesen gyakoribb, mint a normál populáció esetében (4). Hasonló adatok ismertek egyéb – az idegfejlődéssel összefüggést mutató – gyermekneurológiai, gyermekpszichiátriai és felnőttkori pszichiátriai zavarok esetében is, így gyakoribb az informatív morfogenetikai variánsok megjelenése autizmusban, epilepsziában, tanulási zavarokban és szkizofréniában is (7). Méhes Károly korszakalkotó munkássága révén vált a Waldrop nevéhez kapcsolható hagyományos minor anomália koncepció illetve Waldrop-skála meghaladottá, s irányult a figyelem az organogenezis előtt kialakult minor malformációk, és az organogenezis után kialakuló fenogenetikai variánsok elkülöní-

tésére (4,6). A gyermekgyógyászati szakirodalomban az 1970-es, 1980-as évektől megjelenő fenti – többek között Méhes és Opitz munkásságához kapcsolható distinkció – az 1990-es évek végétől a felnőtt pszichiátriai etiológiai kutatásban is megjelent, és a kis morfológiai variánsok kutatása során a Waldrop-metodika háttérbe szorulásához vezetett (7,8).

A genotípus-fenotípus összefüggéseinek feltárása szempontjából az utóbbi években ismét egyre hangsúlyozottabbá válik a fizikális és magatartásbeli jegyek egzakt követése és dokumentálása (5). Ezt a legújabb irányt, a Humán Genom Projekt mintájára, Humán Fenom Projektként adja meg Freimer és munkatársa (2) a Nature Genetics egy 2003-os számában, s ennek fontosságára és előtérbe kerülésére hívja fel a figyelmet Méhes és Kosztolányi (5) is. Ha tekintetbe vesszük, hogy a mentális retardációk 55%-ában a kóreredet ismeretlen,

akkor jogosan vehető fel, hogy nem csupán a kutatási főáramhoz tartozó molekuláris genetikai kutatások, hanem ezzel párhuzamosan a fenotípus részletes elemzése és különböző betegpopulációkon történő ismételt vizsgálata is eredményeket hozhat a mentális retardációk etiopatogenezisének feltárásában.

Jelen munkánk keretében egy retrospektív, 4 évre kiterjedő klinikai epidemiológiai vizsgálatban tanulmányoztuk a mentális retardációban szenvedő gyermekeknél az informatív morfogenetikai variánsok megjelenését és azok megoszlását.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Vizsgálatunkban a 2002 és 2006 között, a Pécsi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikájára diagnosztikus és/vagy terápiás célból mentális retardáció diagnózissal felvételre került gyermekek egyes klinikai jellemzőit és a retrospektív

elemzés számára elérhető biológiai marker vizsgálatok eredményeit tanulmányoztuk. A diagnózis felállítása a BNO-10 kritériumai szerint történt. A vizsgált időszakban 135 gyermek dokumentációját értékeltük, az epidemiológiai adatokra és biológiai markerekre vonatkozó retrospektív analízist 13 szempont alapján végeztük el (lásd 1. táblázat). A gyermekek életkora a hospitalizáció során 5 és 17 éves kor között volt. A 135 gyermek közül 76 fiú (56,3%) és 59 lány (43,7%) volt. Az intelligencia vizsgálata a Budapest-Binet teszt segítségével történt.

A biológiai marker vizsgálatok kapcsán ebben a tanulmányban az informatív morfogenetikai variánsok prevalenciájával és megoszlásával foglalkozunk. Az informatív morfogenetikai variánsok vizsgálata egy Méhes által összeállított – s korábban több munkánkban is használt - skála által történt, amelyben a minor malformációk és a fenogenetikai variánsok elkülönítése nagy hangsúlyt kap (4,7,8).

1. táblázat. 135 mentálisan retardált gyermek klinikai adatai

Diagnózis	1. ismeretlen etiológia: 72 beteg (53,3%) 2. ismert kóreredet : 63 beteg (46,7%)
Mentális retardáció súlyossága	1. enyhe (IQ 50-69): 60 beteg (44,5%) 2. közepes (IQ 35-49): 42 beteg (31,1%) 3. súlyos (IQ < 34): 33 beteg (24,4%)
Családi anamnézis mentális retardáció vonatkozásában	1. negatív: 28 beteg (20,7%) 2. pozitív: 31 beteg (23%) 3. nincs biztos adat: 76 beteg (56,3%)
Születés körülményei	1. érett: 98 beteg (72,6%) 2. koraszülött: 29 beteg (21,5%) 3. nincs megbízható adat: 8 beteg (5,9%) 4. nem koraszüléshez társuló egyéb probléma : 38 beteg (28,2%)
Perinatális adaptáció	1. negatív problémamentes adaptáció: 57 beteg (42, 2%) 2. problémás adaptáció: 63 beteg (46,7%) 3. nincs megbízható adat: 15 beteg (11,1%)E
Epilepszia társulása	1. társul: 52 beteg (38,5%) 2. nem társul: 83 beteg (61,5%)
Cerebral paresis társulása	1. nem társult: 95 beteg (70,4%) 2. társult: 40 beteg (29,6%)
Koponya MR eltérés	1. nem társul: 11 beteg (8,1%) 2. társul: 41 beteg (30,4%) 3. nem dokumentált: 83 beteg (61,5%)
Informatív morfogenetikai variánsok	1. nincs vagy nincs dokumentálva: 84 beteg (62,2%) 2. van : 51 beteg (37,8%)
Genetikai betegség a háttérben	1. nincs: 52 beteg (38,5%) 2. igazolódott: 9 beteg (6,7%) 3. nem merült fel genetikai ok: 74 beteg (54,8%)
Hyperaktivitás	1. nincs: 124 beteg (91,9%) 2. van: 11 beteg (8,1%)
Egyéb gyermekgyógyászati diagnózis	1. nincs: 74 beteg (54,7%) 2. van: 61 beteg (45,3%)
Pervazív fejlődési zavarok	1. nincs: 125 beteg (92,6%,) 2. van: 10 beteg (7,4%)

EREDMÉNYEK

A vizsgált 13 szempontot és az ezzel kapcsolatos eredményeinket az 1. táblázat foglalja össze.

A 135 gyermek közül 51 esetében fordult elő informatív morfogenetikai variáns. Minor malformáció fennállása 36 gyermeknél igazolódott, ebből 23 gyermek esetében 1, 7 gyermeknél 2, 5 gyermeknél 3 minor malformáció gyakoriság volt megfigyelhető.

A mentálisan retardált gyermekeknél észlelt minor malformációkat és azok gyakoriságát a 2. táblázatban foglaljuk össze.

2. táblázat. Mentálisan retardált gyermekeknél észlelt minor malformációk

Praeauricularis függelék	1 beteg (1,9%)
Járulékos emlőbimbó	1 beteg (1,9%)
Parciális syndactylia	7 beteg (13,7%)
Naevusok	3 beteg (5,8%)
Kávébarna folt	8 beteg (15,6%)
Haemangioma	2 beteg (3,9%)
Kiugró occiput	1 beteg (1,9%)
Kiugró homlok	11 beteg (21,5%)
Lapos occiput	8 beteg (15,6%)
Négyujjas barázda	5 beteg (9,8%)
Sydney-vonal	3 beteg (5,8%)
Flexiós redő hiánya az V. ujjon	1 beteg (1,9%)
Hosszanti talpi redő	1 beteg (1,9%)
Többszörös buccalis frenukum	1 beteg (1,9%)
Elülső hajforgó	2 beteg (3,9%)

3. táblázat

Kicsi mandibula	6 beteg (11,7%)
Összenőtt szemöldök	2 beteg (3,9%)
Rövid szemrés	3 beteg (5,8%)
Mongoloid szemrés	8 beteg (15,7%)
Antimongoloid szemrés	5 beteg (9,1%)
Epicanthus	13 beteg (25,4%)
Hypertelorismus mammillae	2 beteg (3,9%)
Köröm hypoplasia	4 beteg (7,8%)
Hypertelorismus oculi	12 beteg (23,5%)
Dysmorfiás fül	20 beteg (39,2%)
Koponya eltérő mérete	21 beteg (41,1%)
Clinodactylia	7 beteg (13,7%)
Abnormális filtrum	11 beteg (21,6%)
Kicsi vagy vagy száj	7 beteg (13,7%)
Gótikus szájpád	12 beteg (23,5%)
Nagy nyelv	3 beteg (5,9%)
Sacrális vak fistula	2 beteg (3,9%)
Acromialis bemélyedés	1 beteg (1,9%)
I-II ujj közötti széles rés	2 beteg (3,9%)

Fenogenetikai variáns 46 esetben került leírásra, ebből 26 gyermek esetében 1 vagy 2 variáns, 17 esetben 3 és 5 közötti, míg 3 esetben 5 feletti volt az eltérések száma. A fenogenetikai variánsok megoszlását a 3. táblázatban foglaljuk össze.

MEGBESZÉLÉS

Jelen vizsgálatunk a mentális retardációkkal kapcsolatos diszmorfológiai kutatások azon irányához (3,4) kapcsolható, amelyek elsősorban deskriptív megközelítést érvényesítenek, s nem keresnek aktuálisan összefüggést a leírt diszmorfológiai profil és a kóreredit között. Irodalmi adatok szerint a minor malformációk gyakoribb megjelenése a kóreredit genetikai meghatározottságára utal, míg az elsősorban környezeti okok által meghatározott esetekben az informatív morfogenetikai variánsok – azon belül is a minor malformációk – megjelenési gyakorisága lényegesen alacsonyabb és megközelíti a normál populációban észlelt gyakoriságot (3). Az ismeretlen etiológiájú, idiopathiás mentális retardációk esetében az informatív morfogenetikai variánsok gyakorisága a genetikai és környezeti determináció közötti értékeket mutat (3). Meggyessy és mtsai (3) 246 mentálisan retardált gyermek diszmorfológiai profilját vizsgálva azt találták, hogy az átlagos minor malformáció gyakoriság Down-szindrómában volt a legmagasabb 3,38, míg egyéb genetikai betegség esetében az átlag gyakoriság 2 malformáció volt. Adataik szerint az ismeretlen etiológiájú mentális retardáció esetében a gyakoriság átlagban 0,88-nak, míg a környezeti determináció esetében 0,37-nek adódott. Az egy beteg esetében észlelhető multiplex minor malformáció profil a genetikai háttér szerepét valószínűsítheti. Ulovec és mtsai (9) 2002-ben mutattak rá, hogy míg idiopathiás mentális retardált gyermekek esetében az egy betegnél észlelhető 4 vagy több informatív variáns gyakorisága 56,9%-ban, addig ez a jelenség az egészséges kontrollok esetében csupán 7,7%-ban fordult elő. Jelen vizsgálatunkban, a klinikailag lényegesen jelentősebb konzekvenciával és prediktív erővel bíró minor malformációk vonatkozásában 5 esetben találtuk három minor malformáció együttes előfordulását, míg a normál variánsokhoz közelebb álló fenogenetikai variánsokat vizsgálva, 20 gyermek esetében találtunk három vagy annál magasabb anomália számot. Hasonlóan Ulovec és munkatársai (9) eredményeihez, mi is a koponya eltérő méretét találtuk leggyakoribb-

nak, így míg az az idézett közleményben 46,8%, addig a mi vizsgálatunkban az 41,1%-nek adódott. Szemben azonban az idézett tanulmánnyal, ahol a legmagasabb gyakoriságot a gótikus szájjpad érte el (64,2%), mi ezen variánst csak az esetek 23,5%-ban találtuk. További jelentős különbség, hogy míg retrospektív vizsgálatunkban mi az epicanthus gyakoriságát 25,4%-ban észleltük, addig az idézett munkában az csupán 15,6%-os értéket mutat.

Vizsgálataink azt igazolják, hogy a mentálisan retardált gyermekekben az informatív morfogenetikai variánsok megjelenése igen gyakori, amely utalhat kórkép neurodevelopmentális meghatáro-

zottságára. A minor malformációk és a fenogenetikai variánsok elkülönítése segíthet abban, hogy megállapítsuk a betegséget kiváltó ártalom idejét és közvetett klinikai adatokat nyújthat a kóreredit tisztázásához.

Köszönetnyilvánítás

Az első szerző a tanulmány készítésekor a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatói Ösztöndíj támogatásával dolgozott.

Levelező szerző:

Dr. Tényi Tamás

7623 Pécs Rét u. 2.

E-mail: tamas.tenyi@aok.pte.hu

IRODALOM

1. Bradinova I., Shopova S., Simeonov E. : Mental retardation in childhood : clinical and diagnostic profile in 100 children. *Genet Couns*, 2005;16:239-248.
2. Freimer N., Sabatti C : The human phenome project. *Nat Genet*, 2003;34:15-21.
3. Meggyessy V., Révhelyi M., Méhes K.: Minor malformations in mental retardation of various aetiology. *Act Paed Acad Scin Hung*, 1980; 21:175-180.
4. Méhes K. : Informative Morphogenetic Variants of Newborn the Infant. Budapest, Akadémiai Kiadó, 1988.
5. Méhes K., Kosztolányi Gy., Accurate description of the phenotype: the clinician's contribution to the clarification of genotype-phenotype correlations. *Orvosi Hetilap*, 2006;147:1059-1061.
6. Pinsky L. : Informative morphogenetic variants. Minor congenital anomalies revisited. *Iss of Rev Teratol* 1985;3 : 135-170.
7. Trixler M., Tényi T., Csábi Gy., Szabó G., Méhes K. : Informative morphogenetic variants in patients with schizophrenia and alcohol-dependent patients : Beyond the Waldrop Scale. *Amer J Psychiat* 1997;154:691-693.
8. Trixler M., Tényi T. : Problems with the Waldrop Scale. *Am J Psychiat*, 2000;157:486.
9. Ulovec Z., Skrinjaric I., Sosic Z., Szirovicza L., Jukic J. The Prevalence of Minor Physical Anomalies in Mentally Retarded Children. *Coll Antropol*;26:119-128.