

# Vermimishäired: kirjanduse ülevaade ja haigusjuhtude kirjeldus

Maria Yakoreva<sup>1,2</sup>, Mari-Anne Vals<sup>1,2,3</sup>, Tiina Kahre<sup>1,2</sup>, Katrin Õunap<sup>1,2</sup>

Eesti Arst 2017;  
96(1):22–35

Saabunud toimetusse:  
01.11.2016  
Avaldamiseks vastu võetud:  
15.11.2016  
Avaldatud internetis:  
26.01.2017

<sup>1</sup> TÜ lastekliinik,  
<sup>2</sup> Tü Kliinikumi ühendlabori  
kliinilise geneetika keskus,  
<sup>3</sup> Tü Kliinikumi lastekliinik

Kirjavahetajaautor:  
Maria Yakoreva  
maria.yakoreva@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
vermimishäired,  
vermimine, imprintimine,  
metülatsioonihäired

Vermimishäiretele on iseloomulikud spetsiifilised, kuid varieeruvad ja kattuvad sümptomid ning Eestis on see tõenäoliselt aladiagnoositud haiguste rühm. Nende haiguste väga mitmekesise geneetilise etioloogia tõttu on diagnoosimiseks vaja kasutada erinevaid molekulaarseid uurimismeetodeid, kaasa arvatud tänapäevaseid kogu genoomi ning metülatsioonitundlikke uuringuid. Tänu uutele uurimismeetoditele on arusaam vermimishäirete olemusest ja põhjustest viimaste aastate jooksul oluliselt paranenud, kirjeldatud on ka mitut uut harva esinevat vermitud geenide funktsiooni häirest põhjustatud haigust.

Artikli eesmärk on anda ülevaade sagedasematest teadaolevatest vermimishäiretest, nende sümptomitest, molekulaarsetest põhjustest ning diagnoosimise võimalustest. Eraldi on kirjeldatud kaht vermimishäirete haigusjuhtu.

Vermimishäired (ingl *imprinting disorders* ehk *IDs*) on rühm harva esinevaid pärilikke haigusi, mis on seotud vermitud ehk imprintitud geenide ekspressiooni muutustega ning mõjutavad peamiselt kasvu, arengut ja metabolismi (1, 2). Vermimishäirete molekulaarsed põhjused võivad olla nii geneetilised kui ka epigeneetilised (3). Kuigi igale vermimishäirele on iseloomulik spetsiifiline kliiniline pilt, on sümptomid sageli kattuvad, ebatüüpilised või vähe väljendunud. Vermimishäirete varieeruva kliinilise fenotüübi ja molekulaarsete põhjuste tõttu jäävad paljud haigusjuhud avastamata (2). Praegu on teada kümme kliiniliselt eristatavat vermimishäiret (vt tabel 1, joonis 1). Viimasel ajal on kirjeldatud ka palju haigusjuhte, mis on tekkinud mitme erineva vermimislookuse üheaegselt häirest. Need on nn multilookus-metülatsioonihäired (4, 5).

## GENOOMNE VERMIMINE

Imetajatel on kaks kromosoomide komplekti, millest üks on päritud emalt ja teine isalt, ning enamik autosoomseid gene ekspresseeruvad üheaegselt mõlemalt kromosoomikoopialt. Inimese genoomis leidub ka gene, millel on aktiivne ainult üks geenikoopia ning mille alleeli ekspressioon sõltub sellest, kummalt vanemalt on see päritud. Geneetilise info valikulist ekspressiooni sõltuvalt selle vanemli-

kust päritolust nimetatakse genoomseks vermimiseks ehk imprintimiseks ning selliseid gene vermitud geenideks (4, 6). Genoomne vermimine kuulub epigeneetiliste variatsioonide hulka ning ei ole otseselt seotud DNA kodeerivate alade muutustega, mõjutades ainult geenide ekspressiooni. Epigeneetika alla kuulub näiteks ka ühe X-kromosoomi inaktivatsioon naistel ja genoomi metülatsioon (7).

Molekulaarsel tasemel määratletakse vermimine vastavate genoomipiirkondade metüleerimise, histoonide modifikatsiooni, kromatiini struktuuri ja mittekodeeriva RNA kaudu. Genoomi vermitavate alade muster pannakse paika gameto- ja embrüogeneesis ning see protsess puudutab samal ajal genoomi eri piirkondi. Vermimisprotsess on pöörduv: vanematelt saadud vermingupilt võib isiku sugurakkudes muutuda ning järgmises põlvkonnas tekib järglastel hoopis uus verming. Juba paika pandud vermingumuster elu jooksul organismi somaatilistes rakkudes enam ei muutu (4, 6, 8).

Inimestel on teada enam kui 100 üle terve genoomi asuvat vermitud geeni, mis moodustavad alla 1% kõikidest geenidest. Ligikaudu 2/3-l neist on aktiivne isapoolne ja umbes 1/3-l emapoolne geenikoopia. Vermingu muster on geenispetsiifiline, näiteks Beckwithi-Wiedemanni sündroomiga (BWS) seotud *IGF2* geenil on normaalsel juhul aktiivne emapoolne geeni-

koopia. Kirjeldatud on ka koespetsiifilise ja juhusliku vermimisega geene. Enamik vermitud geenidest on seotud loote ja varajase lapseea kasvuga. Ainult väike osa kirjeldatud vermitud geenidest on teadaolevalt seotud pärilike haigustega (9, 10).

### VERMIMISHÄIRETE MOLEKULAARGENEETIKA

Vermimishäirete molekulaarsed põhjused on väga mitmekesised (vt tabel 1). Need haigused võivad olla tingitud nii epigeneetilistest kui ka geneetilistest muutustest

**Tabel 1.** Kliiniliselt eristatavad vermimishäired (1, 2, 5, 15, 23)

Vermimishäire	Kromosoomi piirkond: vermitud geen või lookus	Tekkepõhjused		Kliinilised tunnused
		Esinemis-sagedus	Molekulaarne põhjus	
<b>Praderi-Willi sündroom (PWS)</b>	15q11-q13: <i>MKRN3</i> , <i>MAGEL2</i> , <i>NECDIN</i> , <i>SNURF-SNRPN</i> , <i>IPW</i> , snoRNA <sup>1</sup> geenid	70%	isapoolne 15q11.2-q13 deletsioon	Neonataalne hüpotoonia, postnataalne kasvupeetus, vaimne alaareng, hüperfaagia, rasvumine, hüpopogenitalism, hüpopigmentatsioon
		< 30%	UPD(15)mat <sup>2</sup>	
		~ 1%	metülatsioonihäire	
		< 1%	15. kromosoomi struktuurne anomaalia	
<b>Angelmani sündroom (AS)</b>	15q11-q13: <i>UBE3A</i> , <i>ATP10A</i>	70%	emapoolne 15q11.2-q13 deletsioon	Psühhomotoorse arengu raske mahajäämus, vaimne alaareng, mikrotsefaalia, kõne puudumine, naeruhood, ataksia, epilepsia
		10–15%	<i>UBE3A</i> geeni mutatsioon	
		1–3%	UPD(15)pat <sup>2</sup>	
		~ 4%	metülatsioonihäire	
		~ 10%	teadmata	
<b>Beckwithi-Wiedemanni sündroom (BWS)</b>	11p15.5: <i>IC1(IGF2/H19)</i> , <i>IC2(KCNQ1)</i> , <i>CDKN1C</i> , <i>KCNQ10T1</i>	40–50%	IC2 hüpometülatsioon	Pre- ja postnataalne ülekasv, organomegaalia, makroglossia, omfalotseele, neonataalne hüpopglükeemia, hemihüpertroofia, embrüonaalsete kasvujate suurenenud risk, enamasti normaalne vaimne ja
		~ 20%	UPD(11p15)pat	
		5–10%	IC1 hüpermetülatsioon	
		5%	<i>CDKN1C</i> geeni mutatsioon	
		2–4%	11. kromosoomi struktuurne anomaalia	
		< 1%	11p15.5 mikrodeletsioon või -duplikatsioon	
		~ 20%	teadmata	
<b>Silveri-Russelli sündroom (SRS)</b>	11p15.5: <i>IC1(IGF2/H19)</i> , <i>IC2(KCNQ1)</i> , <i>CDKN1C</i> , <i>KCNQ10T1</i> 7p12.1: <i>GRB10</i> 7q32.2: <i>PEG1/MEST</i>	> 38%	IC1 hüpometülatsioon	IUGR <sup>3</sup> , postnataalne kasvupeetus, suhteline makrotsefaalia, hemihüpotroofia, kolmnurkne nägu, toitmisraskused, enamasti normaalne vaimne ja psühhomotoorne areng
		~ 10%	UPD(7)mat	
		< 1%	emapoolne 11p15.5 mikroduplikatsioon	
		üksikjuhud	UPD(11p15)mat	
		üksikjuhud	7. kromosoomi mikrodeletsioon või -duplikatsioon	
		1 haigusjuht	<i>CDKN1C</i> geeni mutatsioon	
		1 haigusjuht	<i>IGF2</i> geeni mutatsioon	
<b>Temple'i sündroom (TS/UPD(14)mat)</b>	14q32: <i>DLK1</i> , <i>MEG3</i> , <i>RTL1</i>	78%	UPD(14)mat	IUGR, postnataalne kasvupeetus, hüpotoonia, toitmisraskused imikueas, tsentraalne rasvumine, skolioos, enneaegne puberteet
		12%	metülatsioonihäire	
		10%	isapoolne 14q32 deletsioon	
<b>Kagami-Ogata sündroom (KOS/UPD(14)pat)</b>	14q32: <i>DLK1</i> , <i>MEG3</i> , <i>RTL1</i>	65%	UPD(14)pat	IUGR, polühüdrarnion, kõhuesseina defektid, kellukesekujuline rinnakorv, raske vaimne alaareng
		20%	metülatsioonihäire	
		15%	emapoolne 14q32 deletsioon	

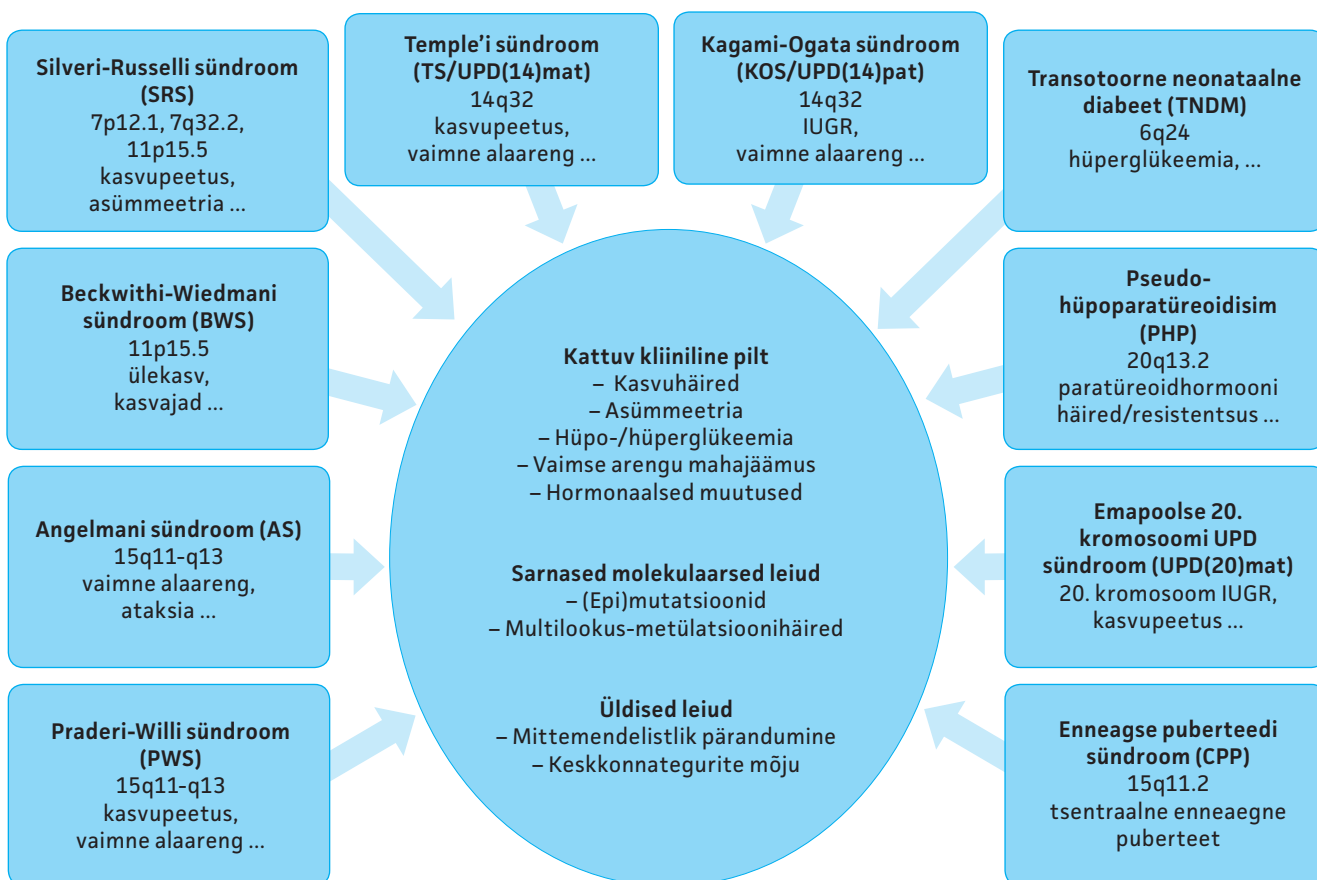
järgneb

Vermimishäire	Kromosoomi piirkond: vermitud geen või lookus	Tekkepõhjused		Kliinilised tunnused
		Esinemis-sagedus	Molekulaarne põhjus	
Transitoorne neonataalne diabeet (TNDM)	6q24: <i>PLAGL1, HYMAI</i>	40%	UPD(6)pat	IUGR, mööduv diabeet, ilma ketoatsidoosita hüperglükeemia, makroglossia, omfalotseele
		40%	isapoolne 6q24 duplikatsioon	
		20%	metülatsioonihäire	
Pseudohüoparatüroidism (PHP)	20q13.2: <i>GNAS</i>	46,5%	<i>GNAS</i> geeni mutatsioon	PTH ja teiste hormoonide resistentsus, hüpokaltseemia, hüperfosfateemia, PTH sisalduse kasv, Albrighti hereditaarne osteodüstroofia, nahaalne ossifikatsioon, lühike kasv
		42,5%	metülatsioonihäire	
		8,5%	emapoolne 20q13 deletsioon	
		2,5%	UPD(20)pat	
Emapoolse 20. kromosoomi uniparentaalse disoomia sündroom (UPD(20)mat)	20. kromosoom	?	UPD(20)mat	IUGR, postnataalne kasvupeetus, toitmisraskused
Enneaegse puberteedi sündroom (CPP)	15q11.2: <i>MKRN3</i>	100%	<i>MKRN3</i> geeni mutatsioon	Tsentraalne enneaegne puberteet nii poistel kui ka tüdrukutel

<sup>1</sup> Tuumakese väike RNA (ingl *small nucleolar RNA*, snoRNA).

<sup>2</sup> Emapoolne (ingl *maternal*, mat), isapoolne (ingl *paternal*, pat).

<sup>3</sup> Üsasine kasvupeetus (ingl *intrauterine growth restriction*, IUGR).



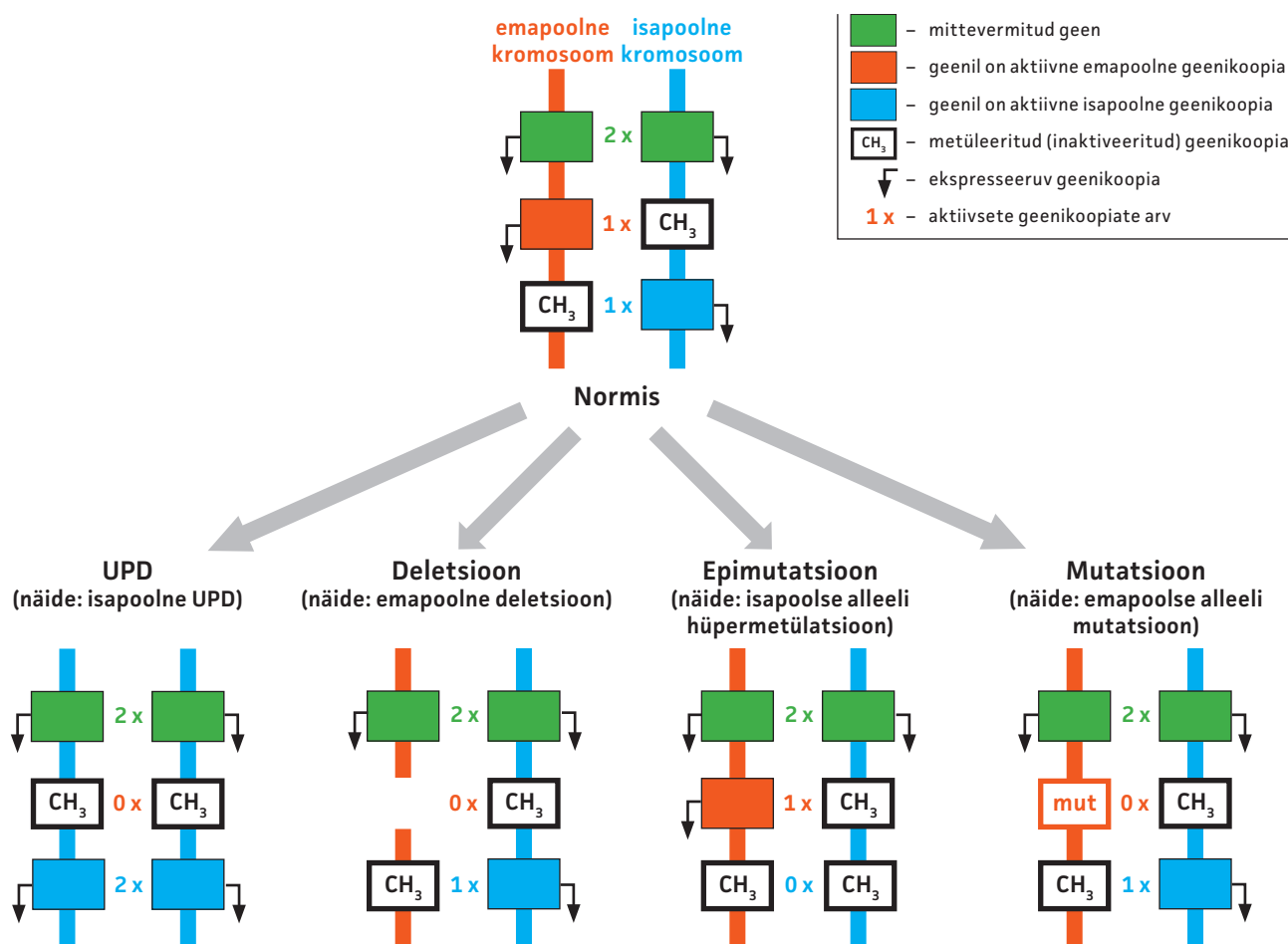
Joonis 1. Vermimishäired.

(vt joonis 2). Geneetilised aberratsioonid põhjustavad geenide DNA nukleotiidse koostise muutust. Nende hulka kuuluvad vermitud geenide ekspressiooni kadumisega või suurenemisega kaasnevad koopiaarvu muutused (deletsioonid, duplikatsioonid) ning vermitud geenide valgu funktsiooni mõjutavad mutatsioonid. Harva leitakse ka vermitud regiooni haaravaid balansseeritud kromosomaalseid aberratsioone (translokatsioonid, inversioonid).

Epigeneetilised muutused mõjutavad ainult geenide ekspressiooni ega ole otseselt seotud DNA nukleotiidse järjestusega. Nende muutuste hulka kuuluvad metülatsoonihäired ning uniparentaalne disoomia (UPD). Metülatsoonihäire ehk nn epimutatsioon põhjustab vermitud geeni metülatiooni ning seega ekspressiooni muutust. Hüpometülatiooni korral jäävad mõlemad geenikoopia aktiivseks ning hüpermetülatiooni korral inaktiivseks. Kuigi metülat-

sioonihäired ise ei ole otseselt seotud DNA järjestuse muutustega, on siiski leitud, et need on mõnikord põhjustatud metülatiooni regulatsioonis osalevate geenide või regioonide mutatsioonidest ja koopiaarvu muutustest (1). Vermitud geenide metülatiooni reguleerib sageli samas kromosoomipiirkonnas asuv vermingu kontrolli regioon (ingl *imprinting control region*, ICR) ehk vermingukeskus (ingl *imprinting center*, IC). Näiteks on metülatsoonihäirest tingitud Praderi-Willi sündroomi (PWS) korral leitud *SNRPN* geeni 5' otsas asuva IC väike deletsioon umbes 15%-l juhtudest (11). Isoleeritud epimutatsiooni nimetatakse primaarseks ning metülatiooni reguleerimisega seotud regiooni muutustest põhjustatud epimutatsiooni sekundaarseks (12).

UPD korral on mõlemad homologsed kromosoomid päritud ainult ühelt vanemalt ning see põhjustab nendes kromosoomides asuvate vermitud geenide ekspres-



**Joonis 2.** Vermimishäirete neli peamist molekulaarset tekkemehhanismi.

siooni muutuse. UPD võib olla kas ema- või isapoolne. Terve kromosoomi UPD tekib tavaliselt meiosis kromosoomide mittelahknemise ning selle tulemusena pärast viljastumist tekkinud trisoomia n-ö päästmise käigus teise vanema homoloogse kromosoomi kadumise tõttu.

Eristatakse kaht UPD alatüüpi: isodisoomia ja heterodisoomia. Heterodisoomia korral on mõlemad homoloogsed kromosoomid päritud ühelt vanemalt, kuid kromosoomi koopiad on erinevad. Isodisoomia korral on mõlemad kromosoomid identsed ning teoreetiliselt on võimalik ka vermitud regioonidega mitteseotud autoosoom-retsessiivse haiguse või tunnuse avaldumine, mis põhjustab patsiendil atüüpilist kliinilist pilti. UPD võib haarata ka ainult osa kromosoomist (nn segmentaalne UPD), võimalik on ka hetero- ning isodisoomia kombinatsioon (13, 14). Nii geneetilised kui ka epigeneetilised muutused võivad tekkida embrüo arengu käigus ning esineda sel põhjusel ainult osas organismi rakkudest ehk mosaiiksel kujul. Mosaiiksed muutused põhjustavad sageli haiguse kergemat vormi ning kehapoolte asümmeetriat (2).

Vermitud geenide alleeli transmissioon ja ekspressioon ei toimu tavalise mendelistliku pärandumistüübi järgi. Geneetilise muutuse (nt deletsioon või mutatsioon) avaldumine sõltub sellest, kummalt vanemalt päritud kromosoomis see asub ning juhul, kui on haaratud ainult geeni inaktiivne koopia, haigus ei avaldu. Perekonnas võib seega olla mitu sama geneetilist muutust kandvat isikut, kuid haigus avaldub ainult neil, kes on pärinud selle muutuse konkreetse soo vanemalt. Kuna vermitud geenide metülatsioonimuster kustub sugurakkudes ning sama kromosoomipaari UPD kordusrisk on väga väike, on epigeneetilised muutused üldjuhul sporaadilised. Perekondlikke metülatsioonihäirest ning uniparentaalsest disoomiast põhjustatud vermimishäireid on leitud sekundaarsete epimutatsioonide ning Robertsoni balansseeritud translokatsioonide korral (nt 14. või 15. kromosoomide vahel). Mosaiiksed muutused on alati *de novo* tekkega, kuid nende kordumise võib sõltuvalt muutuse iseloomust ning isiku soost olla kuni 50% (1, 2).

Vermitud geenid asuvad sageli üksteise kõrval ning moodustavad klastreid, mis on seotud mitme erineva vermimishäirega, näiteks 11p15.5 kromosoomiregioon on

seotud nii Silveri-Russelli sündroomiga (SRS) kui ka BWSiga. Sel põhjusel võivad suured, mitmeid vermitud geene haaravad koopiaarvu anomaaliad põhjustada erinevaid vermimishäireid sõltuvalt nende vanemlikust päritolust. Näiteks isalt päritud 15q11-q13 mikrodeletsiooniga ning sellest tingitud PWSi diagnoosiga naine võib sünnitada Angelmani sündroomiga (AS) lapse (15).

## VERMIMISHÄIRETE MOLEKULAARDIAGNOSTIKA

Vermimishäirete molekulaardiagnostikas kasutatakse erinevaid meetodeid (vt tabel 2). Kuna nende haiguste molekulaarsed põhjused võivad olla väga erinevad, ei välista ükski üksikanalüüs täielikult kahtlustatavat vermimishäiret ning negatiivse vastuse korral on sageli vaja pakkuda uuritavale lisaanalüüsi.

Sagedamini esinevate vermimishäirete korral (PWS, AS, BWS, SRS) on molekulaarse diagnostika valikmeetod metülatsioonispetsiifiline MLPA-analüüs (ingl *Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* ehk MS-MLPA), millega saab määrata nii koopiaarvu muutusi kui ka metülatsioonihäireid ning uniparentaalset disoomiat. TÜK kliinilise geneetika keskuses on praegu kasutusel MS-MLPA-analüüsid järgmiste häirete diagnoosimiseks: PWS ja AS (15q11-q13 regioon); BWS ja SRS (11p15 regioon); transitoorne neonataalne diabeet (TNDM), SRS ja Temple'i sündroom (TS), Kagami-Ogata sündroom (KOS) ehk 6., 7. ja 14. kromosoomi UPD (6q24, 7p12, 7q32, 14q32 regioonid). Isodisoomiat, deletsioone ning duplikatsioone suurusega üle 50 000 – 100 000 nukleotiidi saab uurida ka submikroskoopilise kromosoomianalüüsi ehk kromosomaalse mikrokiibi abil. Vermitud geenide mutatsioonide leidmiseks (nt enneaegse puberteedi sündroomi korral) kasutatakse ühe geeni sekveneerimist Sangeri meetodil.

Samas on viimasel ajal laias kasutuses kogu genoomi uuringud – järgmise põlvkonna sekveneerimine ehk NGS-analüüs (ingl *Next Generation Sequencing*) ning kogu eksoomi sekveneerimine –, mille abil saab korraga uurida palju erinevate pärilike haigustega seotud geene. Klassikaline kromosoomianalüüs näitab balansseeritud kromosomaalseid aberratsioone ning väga suurte piirkondade koopiaarvu muutusi.

**Tabel 2. Vermimishäirete diagnostika meetodid koos leitavate muutustega**

Diagnostikameetod	Leitavad muutused	Mitteleitavad muutused
MS-MLPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koopiaarvu muutused (deletsioonid, duplikatsioonid)</li> <li>Metülatsioonihäired<sup>1</sup></li> <li>UPD (nii iso- kui ka heterodisoomia)<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vermitud geenide mutatsioonid</li> <li>Balansseeritud kromosomaalsed aberratsioonid (translokatsioonid, inversioonid)</li> </ul>
Submikroskoopiline kromosoomianalüüs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koopiaarvu muutused (&gt; 50–100 Kb suurused deletsioonid, duplikatsioonid)</li> <li>Isodisoomia<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metülatsioonihäired</li> <li>Heterodisoomia<sup>3</sup></li> <li>Vermitud geenide mutatsioonid</li> <li>Balansseeritud kromosomaalsed aberratsioonid (translokatsioonid, inversioonid)</li> </ul>
Geeni sekveneerimine <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vermitud geenide mutatsioonid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metülatsioonihäired</li> <li>UPD</li> <li>Balansseeritud kromosomaalsed aberratsioonid (translokatsioonid, inversioonid)</li> <li>Koopiaarvu muutused (deletsioonid, duplikatsioonid)</li> </ul>
Kromosoomianalüüs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Balansseeritud kromosomaalsed aberratsioonid (translokatsioonid, inversioonid)</li> <li>Suured koopiaarvu muutused (&gt; 5–10 Mb suurused deletsioonid, duplikatsioonid)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metülatsioonihäired</li> <li>UPD</li> <li>Vermitud geenide mutatsioonid</li> <li>Väikesed ning keskmised koopiaarvu muutused (&lt; 5–10 Mb suurused deletsioonid, duplikatsioonid)</li> </ul>

<sup>1</sup> Analüüsil ei ole võimalik eristada metülatsioonihäiret uniparentaalsest disoomiast, isodisoomiat heterodisoomiast ning primaarset epimutatsiooni sekundaarsest epimutatsioonist.

<sup>2</sup> Analüüs ei näita isodisoomia vanemlikku päritolu, segmentaalne isodisoomia võib olla raporteeritud nagu suur homosügootne ala.

<sup>3</sup> Heterodisoomia tuvastamine ning isodisoomia vanemliku päritolu selgitamine on võimalik uuritava ning tema vanema/vanemate submikroskoopilise analüüsi tulemuste võrdleva analüüsi abil.

<sup>4</sup> Kaasa arvatud kogu genoomi uuringud (NGS-paneelanalüüs, kogu eksoomi sekveneerimine).

PWSi ja ASi regiooni deletsioone saab teoreetiliselt uurida ka *in situ* fluorestsents-hübridisatsiooni ehk FISH-analüüsi abil, kuid meetodi väikse tundlikkuse tõttu kasutatakse seda väga harva. Kuna mosaiikse vermimishäire korral võib vererakkudest eraldatud DNA uuring jääda negatiivseks, on mosaiiksuse kahtluse korral soovitatav uurida ka teisi kehakudesid (nt naha fibroblastidest, põse limaskestast ning uriini rakkudest eraldatud DNAd) (16–18).

Vermimishäireid võib diagnoosida ka kliinilise pildi järgi, arvestades diagnostilisi kriteeriume. Kordusriski hindamiseks ning sünneelses diagnostikas on aga hädavajalik teada haiguse molekulaarset põhjust. Peale selle võib erinevate vermimishäirete kliiniline pilt sageli kattuda või olla mittespetsiifiline või atüüpiline ning see teeb sageli diagnostiliste kriteeriumide kasutamise väheefektiivseks. Kuna haigust põhjustav molekulaarne muutus võib asuda geeni mitteuuritud regioonis või olla mosaiiksel kujul, ei välista normaalne geneetiliste uuringute tulemus vermimishäiret täielikult (17).

## VERMIMISHÄIRETE KLIINILISED SÜNDROOMID

Praegu on teada kümme kliiniliselt eristatavat vermimishäiret ning paljud neist on avastatud viimaste aastate jooksul. Viimasel ajal on leitud ka uusi vermitud regioonide muutusi, mis võivad põhjustada kliinilisi probleeme. Üldiselt on vermimishäiretele iseloomulikud pre- ja/või postnataalsed kasvuhäired: kasvu mahajäämus või liigkasv, hüpo- või hüperglükeemia, ebanormaalne toitumiskäitumine lapseas ja hiljem, arengu mahajäämus, käitumishäired, kehapoolte asümmeetria ning hormonaalsed muutused (enneaegne puberteet jt) (1, 16).

### Praderi-Willi sündroom (PWS)

PWSi kirjeldasid esimest korda 1956. aastal Šveitsi arstid Andrea Prader, Alexis Labhart ja Heinrich Willi üheksal ülekaalulisel ja arengu mahajäämusega isikul, kellel esines imikueas väljendunud lihashüpotoonia. Haigust põhjustav 15. kromosoomi pika öla deletsioon avastati alles 25 aastat hiljem ehk 1981. aastal (19, 20).

PWSi kliinilised nähud avalduvad eri eluperioodidel erinevalt. Juba raseduse ajal on sageli märgatav loote vähene liigutuslik aktiivsus ning asendi anomaaliad (nt tuhar-seis), võib kaasneda ka polühüdramnion ja väike sünnikaal. Vastsündinu- ja imikueas on iseloomulik markantne lihashüpotoonia ning sellega seotud imemis- ja toitmisraskused, vähene kaaluiv, hüpogonadism ning genitaalide hüpoplaasia. Hüpotoonia väheneb aja jooksul, kuid ka täiskasvanueas on tavaline madal lihastoonus ja väike lihassmass. 1.–6. eluaasta vahel tekib PWSiga lastel ülemäärane ja sageli kontrollimatu söögiisu ning sellest põhjustatud kiire kaalutõus ja tugev rasvumine. Tüüpiline on kerge-mõõdukas vaimne alaareng, väljendunud õpiraskused ja spetsiifilised käitumishäired: *temper tantrum*'id, obsessiiv-kompulsiivsed häired, naha nokkimine, kangekaelsus, manipulatiivne käitumine, rigiidne psüühika, toiduga hõivatus jt. Üksikjuhtudel on kirjeldatud normaalset vaimset arengut, väga harva võib tekkida ka raske vaimne alaareng.

Sündroomile on iseloomulik spetsiifiline düsmorfus: kitsas bifrontaalne diameeter, mandlikujulised silmad, kitsas ülahuul, allapoole pööratud suunurgad, pirnikujuline nägu, hüpopigmentatsioon, lühike kasv, skolioos, väikesed labakäed ja -jalad. Puberteet on tavaliselt mittetäielik või hilineunud, kaasneb suguhormoonide defitsiit, poistel ka krüptorhism, harvem võib tekkida enneaegne puberteet. Suurem osa PWSiga isikutest on infertiilsed. Sündroomiga kaasnevad sageli ka teised endokriinsed häired: kasvuhormooni defitsiit, greliinisisalduse suurenemine, hüpotüreosis, neerupealiste puudulikkus jt. Suureks probleemiks ja peamiseks surmapõhjuseks on haiguslikust rasvumisest põhjustatud haigused: südameveresoonekonnahaigused, 2. tüüpi diabeet, unehäired, tromboflebiidid jt. Peale dieedi on PWSi ravis viimasel ajal aktiivselt kasutatud ka ravi kasvuhormooniga (15, 21).

PWSi tekkepõhjuseks on 15q11.2-q13 regioonis asuvate vermitud geenide isapoolse ekspressiooni kadumine. Kõige sagedamini, umbes 70%-l juhtudest, leitakse isapoolne 15q11.2-q13 kromosoomiregiooni deletsioon, mille suurus võib ka varieeruda. Vähem kui 30%-l juhtudest on PWS põhjustatud emapoolsest 15. kromosoomi UPDst. Harva leitakse ka PWSiga seotud geenide metülatsoonihäireid või 15. kromosoomi

struktuurseid anomaaliaid. Metülatsoonihäired on umbes 15%-l juhtudest sekundaarsed ning põhjustatud PWSiga seotud vermitud geenide metülatsoonireguleeriva vermitud keskkuse (PWS-IC) deletsioonidest. Ebatavaliste deletsioonide, UPD ning metülatsoonihäirete korral on kliiniline pilt sageli atüüpiline (1, 21, 22).

## Angelmani sündroom (AS)

AS on PWSi vastandsündroom, mis on põhjustatud 15q11.2-q13 regioonis asuva *UBE3A* geeni emapoolse ekspressiooni puudumisest ajurakkudes. ASi kirjeldas esimest korda 1965. aastal inglise arst Harry Angelman kolmel kõndimisprobleemide, kõne puudumise, epilepsia ning ülemäärase naeruga patsiendil.

ASiga lapsed sünnivad tavaliselt normaalse välimuse ning kehämõõtmetega, ka pea ümbermõõt ning aju struktuur on vastsündinueas normis. Esimestel elukuudel võivad esineda neelamisraskused, toitmisprobleemid ja hüpotoonia. Vanemad pööravad mõnikord tähelepanu ka lapse ebatavaliselt varajasele naeratamisele ja naermisele. Esimese 6–12 elukuu jooksul tekib ASiga lastel märgatav mikrotsefaalia, arengupeatus, hüpotoonia ja toitmisraskused. Hiljem ilmneb raske psühhomotoorse arengu mahajäämus, kõnearengu peetus, kõne puudumine, motoorika ja/või tasakaaluhäired (ataksia, treemor, kehatüve hüpotoonia, hüperrefleksia). Iseloomulikud on ka erinevad käitumishäired: heatujulisus, naeruhood, autismispektri häired, hüperaktiivsus, agressiivsus, suuga ja keelega seotud käitumisfenomenid (nt sage ilastamine, asjade suhu toppimine, keele väljalükkamine), kirg vee ja krabisevate asjade järele, unehäired koos vähenenud unevajadusega. 1.–3. eluaasta vahel tekib üle 80%-l ASiga isikutest epilepsia, millele on iseloomulikud spetsiifilised suure amplituudiga aeglased lained ning trifaasilised lained elektroentsefalograafial. Tüüpiline on ka mittespetsiifiline düsmorfus: lame kukal, oksipitaalvagu, suhteliselt suur keel, suur suu, laiade vahedega hambad, prognaatia, hele nahk ja silmad. Eluiga ei ole üldjuhul lühenenud, kuigi erilise veekire tõttu esineb eelsoodumus uppumisele (23, 24).

70%-l juhtudest on AS põhjustatud emapoolse 15q11.2-q13 regiooni deletsioonist. 10–15%-l haigetest esinevad isoleeritud *UBE3A* geeni mutatsioonid. Harvem leitakse

15. kromosoomi isapoolne UPD või metülatsioonihäired. Metülatsioonihäired võivad olla nii primaarsed kui ka põhjustatud *UBE3A* geeni metülatsiooni reguleeriva verimiskeskuse (AS-IC) deletsioonidest. Umbes 10%-l juhtudest jääb ASi geneetiline põhjus teadmata. UPD ja epimutatsioonide korral kirjeldatakse sageli klassikalisele ASile mitteisoomulikku rasvumist, ka sellist nagu PWSi korral (2, 25).

### Beckwithi-Wiedemanni sündroom (BWS)

BWSi kirjeldas esimesena 1964. aastal lastearst Hans-Rudolf Wiedemann eksomfalotseele-makroglossia-gigantismi (EMG) sündroomi nime all. Väga varieeruva ning teiste sündroomidega kattuva kliinilise pildi tõttu on BWSi diagnoosimine sageli keeruline ning paljud haigusjuhud jäävad avastamata. Sageli leitakse juba raseduse ajal BWSiga lootel makrosoomia ja/või kõhuesseina defektid. Võivad kaasneda ka erinevad rasedusega seotud häired, näiteks suurenenud platsenta, polühüdramnion, paksenenud nabaväät, enneaegne sünnitus jt. Klassikalise BWSiga laste sünnikaal ning -pikkus on üle 97. protsentiili, esineb suur keel ning kõhuesseina defektid (nabasong, omfalotseele, kõhu sirglihase avatus). Kaasneda võib hemihüperplaasia, kõhuõõnelundite suurenemine, neeruanomaaliad (medullaarne düsplaasia), neerupealise koore tsütomegalia, *nevus flammeus* ehk nn kurenokajalg otsmikul, spetsiifiline näo düsmorfsus ning kõrvalesta eesmisel vaod ja/või kõrvalesta tagused täksid. Iseloomulik on ka mööduv vastsündinua hüpopglükeemia. Harvadel juhtudel võib esineda suulaelõhe, südamerike, kardiomegaalia või kardiomüopaatia. Vaimne ja psühhomotoorne areng kulgevad tavaliselt normaalselt. Hilisemas lapseas on haiged kiire kasvuga, kasv ja kaal on üle 97. protsentiili, luuline vanus on kalendaarsest vanusest ees, kuid pea ümbermõõt on tavaliselt normis. Täiskasvanueas on kasv sageli normi piires ning sündroom ei ole äratuntav, kuigi pikk kasv, tugev kehaehitus, kehapoolte asümmeetria ning kerge näo düsmorfsus võivad olla märgatavad.

BWSi kliiniline pilt võib suures ulatuses varieeruda ning mõnikord leitakse molekulaarne muutus ainult ühe BWSi tunnusega (nt isoleeritud hemihüperplaasia või makroglossia) isikutel. Kuni 8. eluaastani on

selle sündroomiga lastel oluliselt kasvanud (esinemissagedus 5–7%) embrüonaalsete tuumorite (Wilmsi tuumor, hepatoblastoom, rabdomüosarkoom, neuroblastoom) esinemise risk, mille tõttu on vaja patsiente jälgida ja teha regulaarselt kõhuõõnelundite ultraheliuuringuid ning määrata alfa-fetoproteiini (AFP) sisaldus (26, 27).

BWSi põhjustavad kasvuga, arenguga ning tuumorigeneesiga seotud vermitud geene sisaldava 11p15.5 regiooni geneetilised ning epigeneetilised muutused. See regioon on kompleksse struktuuriga ning sisaldab kaht erinevat vermingukeskust (IC): IC1 (*IGF2/H19*) ja IC2 (*KCNQ1*). 40–50%-l BWSi juhtudest leitakse IC2 hüpomütülatsioon, ligikaudu 20%-l juhtudest isapoolne 11. kromosoomi või 11p15 regiooni UPD, 5–10%-l IC1 hüpermetülatsioon ning 5%-l *CDKN1C* geeni mutatsioonid. Harva võib BWS olla põhjustatud 11. kromosoomi struktuursetest anomaaliatest või koopiaarvu muutustest. Metülatsioonihäired ning UPD on BWSi korral väga sageli mosaiiksed. Umbes 20%-l juhtudest jääb sündroomi molekulaarne põhjus teadmata. BWSil on leitud tugev genotüübi-fenotüübi korrelatsioon: hemihüpertroofia on sagedamini tingitud UPDst ja metülatsioonihäiretest (IC2 hüpomütülatsioon, IC1 hüpermetülatsioon), nabasong IC2 hüpomütülatsioonist ja *CDKN1C* geeni mutatsioonidest ning Wilmsi tuumori risk on suurem IC1 hüpermetülatsiooni ja UPD korral. Haiguse molekulaarse põhjuse selgitamine on seega oluline prognoosi määramiseks ning sobiva jälgimisstrateegia valimiseks (2, 3, 17, 28).

### Silveri-Russelli sündroom (SRS)

SRS on 1953. aastal kirjeldatud BWSi vastandfenotüübiga haigus. Sündroomile on iseloomulik väljendunud proportsionaalne kasvupeetus, mida leitakse tavaliselt juba raseduse ajal. Sünnikaal ja -pikkus on võrdne või alla 3. protsentiili ning ka hiljem kasvu kiirenemist ei kujune, ravimata juhtudel on lõplik pikkus üldjuhul alla 3. protsentiili või normi alumisel piiril. Pea ümbermõõt on tavaliselt normis, mis lapse väikese pikkuse ja kaalu foonil tekitab ebaproportsionaalselt suure pea mulje (suhteline makrotsefaalia). Iseloomulik on ka neonataalne hüpopglükeemia, toitmisraskused ning spetsiifiline düsmorfsus: väike kolmnurkne nägu, otsmiku ettevõlvuvus, suunurgad allapoole, mikrognatia, madala asetsusega tahapoole



roteerunud kõrvad, viienda sõrme klinodaktüülia. Võib kaasneda näo ja/või kehapoolte asümmeetria, hemihüpotroofia, jäsemete pikkuse erinevus, gastrointestinaalsed häired, poistel ka genitaalide anomaaliad (nt krüptorhism, hüpospaadia). Harvadel juhtudel esinevad sõrmede või varvaste anomaaliad (brahhüdaktüülia, kamptodaktüülia), kubeme- või nabasong, pigmentatsioonihäired. Motoorne ja vaimne areng on üldjuhul normis, kuigi arengupeatus, aeglane kõneareng ning õpiraskused on samuti võimalikud. Praeguste andmete järgi ei kaasne SRSiga kasvajate suurenenud tekkeriski. SRSi kliiniline pilt võib varieeruda, ka vanusega spetsiifiline SRSi düsmorfus muutub sageli leebemaks ning kasv võib olla normi alumisel poolel, mis teeb SRSi diagnoosimise suurtel lastel ning täiskasvanutel keeruliseks (29).

On leitud, et SRS võib olla põhjustatud nii 11. kromosoomi (11p15.5) kui ka 7. kromosoomi (7p12.1, 7q32.2) vermitud regioonide muutustest. Molekulaarsete põhjuste spekter on väga heterogeenne: umbes 40%-l juhtudest leitakse IC1 keskuse hüpometaalsioon, ligikaudu 10%-l 7. kromosoomi emapoolne UPD, vähem kui 1%-l emapoolne 11p15.5 mikroduplikatsioon, 11. kromosoomi emapoolne UPD või 7. kromosoomi koopiaarvu muutused. Ühel isikul on kirjeldatud *CDKN1C* geeni ning ühel *IGF2* geeni mutatsiooni. 35–40%-l juhtudest jääb SRSi molekulaarne põhjus teadmata (2, 17).

## Temple'i sündroom (TS)

TS ehk varasema nimetusega emapoolse 14. kromosoomi uniparentaalse disoomia (UPD(14)pat) sündroom on harva esinev vermimishäire, mida kirjeldas esimesena 1991. aastal inglise professor Karen Temple. Kuigi Temple'i sündroomi korral on sellele iseloomulik kliiniline pilt, on sümptomid sageli vähe väljendunud ja kattuvad teiste pärilike haiguste ning vermimishäirete tunnustega. Praegu arvatakse, et suurem osa TSi juhtudest jääb avastamata. Sageli esineb TSiga isikutel juba looteas intrauteriinne kasvupeatus ning sünnikaal on normi alumisel piiril, võib kaasneda enneaegsus, kaasasündinud lihahüpotoonia, skolioos ja toitmisraskused. Iseloomulik on ka lühike kasv, tsentraalne rasvumine ning kerge düsmorfus: promineeruv otsmik, mandlikujulised silmad, lai ninaots, kõrge suulagi, mikrognatia, lühike ülahuulevagu

(*philtrum*), väikesed labakäed ja -jalad. Psühhomotoorne areng on tavaliselt aeglane, võimalik on nii kerge või mõõdukas vaimse arengu mahajäämus kui ka normaalne kognitiivne areng. Imikueas on kirjeldatud neil lastel ka mööduvat hüdrosefaaliat ning hiljem enneaegset puberteeti (30, 31).

Kõige sagedamini, 78%-l juhtudest, on TSi põhjuseks terve või segmentaalne 14. kromosoomi emapoolne UPD, 12%-l leitakse 14q32 regiooni metülatsioonihäire ning 10%-l isapoolne 14q32 regiooni deletsioon. Tsentraalse rasvumise, arengupeatuse ning düsmorfuse tõttu võib TS sageli meenutada PWSi ning pre- ja postnataalsete kasvuhäire tõttu SRSi. Sel põhjusel soovitatakse teha 14. kromosoomi uuring ka kõikidele PWSi ja SRSi kahtlusega ning põhianalüüsi negatiivse tulemusega patsientidele (1, 2).

## Kagami-Ogata sündroom (KOS)

KOS ehk varasema nimega Wangi sündroom ehk isapoolse 14. kromosoomi uniparentaalse disoomia (UPD(14)pat) sündroom on väga harva esinev vermimishäire, mida on esimest korda kirjeldatud 1991. aastal 13. ja 14. kromosoomi Robertsoni balansseeritud translokatsiooniga tüdrukul. Kirjanduses on praeguseks kirjeldatud vähem kui 60 haigusjuhtu.

Raseduse ajal leitakse loote KOSi korral sageli platsentomegaaliat ning polühüdramnioni. Sünnikaal on tavaliselt suur või normaalne, kuid pärast sündi tekivad toitmisprobleemid, imemis- ja neelamisraskused ning nendega seotud kasvuhäired. Iseloomulik on ka kitsas kellukesekujuline rinnakorv, hingamisraskused, kõhueesseina defektid (omfalotseele, *diastasis recti*), raske arengupeatus, vaimse arengu mahajäämus, iseloomulik näo düsmorfus (suured põsed, promineeruv ülahuulevagu) ning hepatoblastoomi suurenenud tekkerisk. KOSiga vastsündinud vajavad tavaliselt mehaanilist ventilatsiooni, trahheostomeerimist ning toitmist sondi kaudu. Umbes 30% KOSi-haigetest sureb imiku- või väikelapseas (32).

Nagu TSi puhul on ka KOSi sagedasim põhjus terve või segmentaalne 14. kromosoomi isapoolne UPD, mis võib kaasneda 14. kromosoomi haarava balansseeritud Robertsoni translokatsiooniga. Umbes 20%-l juhtudest leitakse 14q32 regiooni metülatsioonihäire ning 15%-l juhtudest

on tegemist emapoolse 14q32 regiooni deletsiooniga (1).

### Transitoorne neonataalne diabeet (TNDM)

TNDMile (ingl *transient neonatal diabetes mellitus* ehk TNDM) on iseloomulik intrauteriinne kasvupeetus ning mööduv imikuea diabeet (hüperglükeemia ilma ketoatsidoosita, dehüdratatsioon, intravenoosse insuliini vajadus), mis algab sagedamini esimesel elunädalal ning kestab keskmiselt kolm kuud. Edasine kasv, psühhotoorne ja vaimne areng kulgevad tavaliselt normaalselt. 10%-l juhtudest haigus imikueas ei avaldu. Nii sümptomaatilistel kui ka asümptomaatilistel TNDMiga isikutel tekib väga sageli hiljem puberteedi- või täiskasvanueas 2. tüüpi diabeet. Naistel on raseduse ajal diabeedi avaldumise risk eriti suur. Umbes 40%-l TNDMiga lastest esineb makroglossia ja/või nabasong, harvem mittespetsiifiline näo düsmorfus, mille tõttu võivad need patsiendid meenutada BWSiga isikuid. Harvadel juhtudel võib TNDMiga kaasneda hüpotüreos, neerude või südame anomaaliad (33, 34).

TNDM on tingitud 6. kromosoomi 6q24 regioonis asuvate vermitud *PLAGL1* ja *HYMAI* geenide üleekspressioonist. Kõige sagedamini leitakse 6. kromosoomi isapoolne UPD või isapoolne 6q24 regiooni duplikatsioon, 20%-l juhtudest on tegemist metülatsioonihäirega. On avastatud, et metülatsioonihäirete tekkepõhjuseks on sageli *ZFP57* geeni homosügootsed või liitheterosügootsed mutatsioonid. Umbes 30%-l juhtudest on mööduv neonataalne diabeet põhjustatud mittemermitud geenide muutustest (nt *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*, *HNFB1B*) (2, 33).

### Pseudohüoparatreoidism (PHP)

1942. aastal kirjeldas Ameerika endokrinoloog Fuller Albright koos oma kolleegidega patsiente, kellel normaalse neerufunktsiooni ja seerumi paratreoidhormooni (PTH) oluliselt suurenenud sisalduse foonil esines vereplasmas tõsine hüpokaltseemia ja hüperfosfateemia, ning nimetas seda seisundit pseudohüoparatreoidismiks (PHP). Märgati ka, et paljudel PHPga isikutel esinesid lisaks mitmesugused anomaaliad: lühike kasv, ülekaal, ümar nägu, brahüdaktüülia, nahaalune ossifikatsioon, vaimne alaareng ning käitumishäired. Seda

sümptomite kompleksi hakati nimetama Albrighti pärilikuks osteodüstroofiaks (ingl *Albright's hereditary osteodystrophy* ehk AHO). PHP ja AHO kombinatsiooni suhtes hakati kasutama terminit 1a-tüüpi pseudohüoparatreoidism (PHP1a) ning isoleeritud ilma füüsiliste anomaaliateta PHP nimetati 1b-tüüpi pseudohüoparatreoidismiks (PHP1b). PHP1b-le on iseloomulik PTH sisalduse oluline kasv koos PTH-resistentsusega neerude proksiimaalsetes tuubulites ning sellega kaasnev hüpokaltseemia ja hüperfosfateemia, sageli ka asümptomaatiline türeotropiini (TSH) resistentsus koos TSH-sisalduse suurenemisega. Hiljem leiti ka patsiente, kellel esinesid kõik füüsilised AHO tunnused, kuid puudus PTH-resistentsus ning sellega seotud elektrolüütide muutused. Seda sündroomi nimetati pseudopseudohüoparatreoidismiks (PPHP). Aastaid hiljem avastati, et PHP1a ja PPHP võivad esineda sama pere erinevatel liikmetel. Aastakümnete pärast avastati, et nii PHP kui ka AHO ning PPHP on põhjustatud 20. kromosoomis asuva kompleksse *GNAS* geeni muutustest. On leitud, et *GNAS* geeni funktsioonikaoga kaasneva muutuse emapoolse transmissiooni korral tekib klassikaline PHP1a, isapoolse transmissiooni korral PPHP ning PHP1b on põhjustatud *GNAS*-kompleksi vermitud lookuse metülatsioonihäiretest.

Kuna PHP1b on ainuke PHP vorm, mis on tingitud *GNAS* geeni epimutatsioonidest, siis ainult seda alatüüpi peeti viimase ajani vermimishäireks. Viimased uuringud aga näitavad, et ka metülatsioonihäirest põhjustatud PHP korral esinevad sageli AHO tunnused ja üle 50% PHP1a juhtudest on põhjustatud tegelikult *GNAS*-kompleksi epimutatsioonidest ning need võivad olla klassifitseeritud nagu sporaadilised PHP1b juhtumid. Ajalooline kliiniline pseudohüoparatreoidismi klassifikatsioon ei ole seega enam täpne ning vajab uuendamist (35, 36).

### Emapoolse 20. kromosoomi uniparentaalse disoomia sündroom (UPD(20)mat)

Emapoolse 20. kromosoomi uniparentaalse disoomia sündroom (UPD(20)mat) on väga harva esinev vermimishäire, mida on praeguseks kirjeldatud 15 isikul. Sündroomile on iseloomulik tõsine pre- ja postnataalne kasvupeetus ning toitmisraskused, mille tõttu vajavad need lapsed sageli esimeste

eluaastate jooksul toitmist sondi kaudu. Spetsiifilist düsmorfsust, kaasasündinud arenguanomaaliaid või arengupeatust ei ole veel UPD(20)mat korral kirjeldatud ning see teeb selle sündroomi äratundmise keeruliseks. Kasvupeatuse ning toitmisprobleemide tõttu võivad UPD(20)mat-ga isikud meenutada patsiente, kel on SRS või TS.

UPD(20)mat sündroomi põhjuseks on 20. kromosoomi emapoolne UPD, kirjeldatud on ka mosaiikse UPDga ning 20. kromosoomi trisoomiaga isikud. Ei ole veel teada, milline regioon 20. kromosoomis seda sündroomi põhjustab ning miks haigetel isikutel ei avaldu samas kromosoomis asuva vermitud *GNAS* geeni funktsiooni kao tunnuseid (1, 37, 38).

## Enneaegse puberteedi sündroom (CPP)

Enneaegse puberteedi sündroom ehk tsentraalne enneaegne puberteet (ingl *central precocious puberty* ehk CPP) on tingitud varajasest hüpotalamuse-hüpofüüsi-gonaadide telje aktiveerumisest, mille tulemusena tekib enneaegne gonadotropiinist sõltuv puberteet ehk sekundaarsete sugutunnuste avaldumine enne 8. eluaastat tüdrukutel ning enne 9. eluaastat poistel. Keskmine puberteedi avaldumise vanus CPPga tüdrukutel on 6,0 aastat (3,0–7,5 eluaasta vahel) ning poistel 8,25 aastat (5,9–9,0 eluaasta vahel). CPP ei põhjusta teadaolevalt arengupeatust ega teisi varajase puberteediga mitteseotud kliinilisi probleeme, kuigi üksikutel patsientidel on kirjeldatud mittespetsiifilist düsmorfsust ning esotroopiat ehk sissepoolekõõritust (39, 40).

CPP on põhjustatud PWSi kriitilises regioonis (15q11.2) asuva *MKRN3* geeni funktsioonikaoga mutatsioonidest. Selle geeni muutused on sageli perekondlikud, kuid kuna *MKRN3* geenil on normis aktiivne ainult isapoolne geenikoopia, avaldub CPP ainult muutuse isapoolse transmissiooni korral. Praegu ei ole teada isikuid, kellel isoleeritud CPP oleks põhjustatud *MKRN3* geeni deletsioonist või metülatsioonihäirest. Arvatakse, et *MKRN3* geeni muutused võivad seletada mõnikord PWSiga kaasnevat enneaegset puberteeti. Samas ei ole selge, miks terve 15q11-q13 regiooni isapoolne deletsioon PWSi haigetel CPPd alati ei põhjusta (1, 41).

## Multilookus-metülatsioonihäired (MLMD)

Viimastel aastatel on kirjeldatud ka palju haigusjuhte, mille korral esinevad ühel ajal mitme erineva vermitud geeni või lookuse metülatsiooni muutused. Neid muutusi nimetatakse multilookus-metülatsioonihäireteks (ingl *multilocus methylation defects* ehk MLMD).

MLMD tekib tavaliselt ainult epimutatsioonidest põhjustatud vermimishäirete korral, kuigi kirjeldatud on ka patsiente erinevate regioonide UPD ja metülatsioonihäire kombinatsiooniga. Kõige sagedamini, umbes 50%-l juhtudel, leitakse MLMD metülatsioonihäirest põhjustatud TNDMi korral. 11p15 regiooni IC2 hüpometülatsiooniga BWSi juhtudest esineb MLMD umbes 25%-l. Palju harvemini, 8–10%-l epimutatsiooni kandjatest esineb MLMD SRSi ja PHPi korral. PWSi ja ASi korral on MLMDsid üliharva. MLMD korral võivad olla haaratud nii ema- kui ka isapoolse vermimisega regioonid ning erinevates kehakudedes võib metülatsioonimuster olla erinev. MLMD kliiniline pilt vastab sagedamini ainult ühele vermimishäirele, võimalik on ka kahe või mitme haiguse kombinatsioon või atüüpiline põhihaiguse avaldumine. Märkimisväärne on ka see, et sama MLMDga isikutel võivad avalduda erinevad vermimishäired.

MLMD täpne etioloogia ei ole praegu teada. Arvatakse, et MLMD tekkepõhjuseks võivad olla genoomset metülatsiooni reguleerivate mittevermitud geenide muutused. MLMDga TNDMi-haigetel leitakse sageli autosoom-retsessiivseid *ZFP57* geeni mutatsioone. *NLRP5* geeni homosügootsete või liitheterosügootsete muutustega naistel võivad sündida erinevate vermimishäiretega ja MLMDdega lapsed. Suuremal osal MLMDdega patsientidest jääb haiguse tekkepõhjus teadmata (4, 42).

Alljärgnevalt on lühidalt toodud kaks haigusjuhu näidet kahe sagedasema vermimishäire sündroomi – BWSi ja SRSi – kohta.

## I HAIGUSJUHT: BECKWITH-WIEDEMANNI SÜNDROOM

Poisslaps sündis 39. rasedusnädalal sünnikaaluga 3590 g (50. protsentiil) ja pikkusega 50 cm (50. protsentiil), tema Apgari hinded olid 8/9 palli. Rasedus ja sünnitus kulgesid normaalselt. Esimesel elupäeval



**Pilt 1. A.** 5 kuu vanune poeglaps iseloomuliku BWSi näofenotüübiga. **B.** 5 päeva vanune tütarlaps iseloomuliku SRSi näofenotüübiga.

tekkis lapsel väljendunud rahutus ning põletikunäitajate tõus veres, mille tõttu oli ta üle viidud vastsündinute osakonda. Seal pöörati tähelepanu lapse omapärasele välimusele ja makroglossiale (vt pilt 1.A). Probleemiks oli ka polütsüteemia, hüperbilirubineemia ning paaril korral hüpo-glükeemia. 11p15.5 regiooni MS-MLPA-analüüs näitas lapsel BWSile iseloomulikku IC2 hüpomütatsiooni. Kasvajate kujunemise suurenenud riski tõttu on patsient praegu meditsiinigeneetiku jälgimisel. Korduvatel ultraheliuuringutel on kõhukoopa elundid olnud normaalse suuruse ja struktuuriga, ka veres on tuumorimarkeri alfafetoproteiini (AFP) väärtused olnud väiksed. Lapse kaal ja pikkus on praegu normi piires ning esineb BWSile mitteiseloomulik aeglane kõneareng ja suhteliselt väike pea ümbermõõt. Sel põhjusel on patsiendile tehtud lisaks submikroskoopiline kromosoomianalüüs ning 6., 7. ja 14. kromosoomide UPD MS-MLPA-analüüs, kuid teisi patoloogilisi muutusi ei ole leitud.

## II HAIGUSJUHT: SILVERI-RUSSELLI SÜNDROOM

Juba raseduse 30. nädalal leiti lootel oluline üsasine kasvupeetus, millega kaasnes ka polühüdramnion. Tütarlaps sündis 37. rasedusnädalal plaanilise keisrilõike teel, tema sünnikaal oli 2200 g (< 10 protsen-

tiili), pikkus 44 cm (< 10 protsentiili), pea ümbermõõt 35,5 cm (90. protsentiil) ja Apgari hinded 7/8/8 palli. Kohe pärast sündi täheldati lapsel SRSile iseloomulikku düsmorfsust: suhteline makrotsefaalia, promineeruv otsmik, kolmnurkne nägu, väike alalõug, kitsad huuled, viienda sõrme klinodaktüülia, jäsemete asümmeetria (vt pilt 1.B). Kõhukoopa, aju ja südame ultraheliuuringud olid oluliste kõrvalekalleteta. 11p15.5 regiooni MS-MLPA-analüüs näitas patsiendil SRSile iseloomulikku IC1 hüpomütatsiooni. Hiljem lapsel kasvu kiirenemist ei tekkinud ning tema pikkus ja kaal on praegu 3. ja 10. protsentiili vahel. Patsiendi vaimne ja psühhomotoorne areng vastab eale.

## KOKKUVÕTE

Vermimishäired on rühm harva esinevaid vermitud geenide funktsiooni muutustest põhjustatud haigusi, mille diagnoosimine on varieeruva ja kattuva kliinilise pildi ning väga mitmekesise molekulaarse etioloogia tõttu keeruline. Viimasel ajal on avastatud lisaks ka uusi varem kirjeldamata vermimishäireid ning korraka mitmeid vermitud regioone haaravaid muutusi. Täpne vermimishäirete esinemissagedus maailmas ei ole praegu teada. Nende haiguste uurimise, patofüsioloogia selgitamise ja diagnostika ning ravi parandamisega tegeleb praegu

rahvusvaheline Euroopa COST projekti (*COST action BM1208*) metülatsioonihäirete konsortsiumi kliiniline töörühm (43). Teadustöö „Vermimishäirete levimuse uurimine ja uute diagnostikameetodite rakendamine Eestis“ käigus on meil plaanis hinnata sagedamini esinevate vermimishäirete esinemissagedust Eestis, parandada ja täiendada diagnoosimise meetodeid ning kirjeldada varem diagnoositud ja uusi vermimishäirete haigusjuhte.

## TÄNUAVALDUS

Projekti on toetanud Eesti Teadusagentuur (grant 355P).

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

## SUMMARY

### Imprinting disorders: a literature review and presentation of cases

Maria Yakoreva<sup>1,2</sup>, Mari-Anne Vals<sup>1,2,3</sup>,  
Tiina Kahre<sup>1,2</sup>, Katrin Õunap<sup>1,2</sup>

Imprinting disorders (IDs) are a group of rare congenital diseases affecting mainly growth, development and metabolism. The cause of IDs is an aberrant expression of imprinted genes due to genetic or epigenetic abnormalities. Although each of the IDs has its own specific clinical features, the symptoms are often overlapping, atypical or mildly expressed. Because of the high variability of the clinical phenotype and molecular alterations, many cases remain undetected and the exact prevalence of IDs is not known. At present, there are ten clinically recognized IDs: Prader-Willi syndrome (PWS), Angelman syndrome (AS), Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS), Silver-Russell syndrome (SRS), Temple syndrome (TS), Kagami-Ogata syndrome (KOS), transient neonatal diabetes mellitus (TNDM), pseudohypoparathyroidism (PHP), maternal uniparental disomy of chromosome 20 syndrome (UPD(20)mat) and precocious puberty syndrome (CPP). Moreover, many cases of simultaneous aberrant methylation at multiple imprinted loci or multilocus methylation defects (MLMD) have been reported in the literature of recent years. Here we describe the clinical features,

molecular etiology and diagnostic methods of IDs, as well as present cases of BWS and SRS in two Estonian children.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, et al. Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clin Epigenetics* 2015;7:123.
2. Eggermann T, Netchine I, Temple IK, et al. Congenital imprinting disorders: EUCLID.net - a network to decipher their aetiology and to improve the diagnostic and clinical care. *Clin Epigenetics* 2015;7:23.
3. Soejima H, Higashimoto K. Epigenetic and genetic alterations of the imprinting disorder Beckwith-Wiedemann syndrome and related disorders. *J Hum Genet* 2013;58:402-9.
4. Mackay DJG, Eggermann T, Buiting K, et al. Multilocus methylation defects in imprinting disorders. *Biomol Concepts* 2015;6:47-57.
5. Eggermann T, Leisten I, Binder G, Begemann M, Spengler S. Disturbed methylation at multiple imprinted loci: an increasing observation in imprinting disorders. *Epigenomics* 2011;3:625-37.
6. Kalish JM, Jiang C, Bartolomei MS. Epigenetics and imprinting in human disease. *Int J Dev Biol* 2014;58:291-8.
7. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man and its online version, OMIM. *Am J Hum Genet* 2007;80:588-604.
8. Hanna CW, Kelsey G. The specification of imprints in mammals. *Heredity* 2014;113:176-83.
9. Jirtle RL. Geneimprint: imprinted genes database. *Genomic Imprinting Website*. 2015. <http://www.geneimprint.com/site/genes-by-species>
10. Morison IMPC, Cleverley SD. Catalogue of imprinted genes and parent-of-origin effects in humans and animals. 2016. <http://igc.otago.ac.nz/home.html>
11. Botezatu A, Puiu M, Cucu N, et al. Comparative molecular approaches in Prader-Willi syndrome diagnosis. *Gene* 2016;575(2 Pt 1):353-8.
12. Oey H, Whitelaw E. On the meaning of the word "epimutation". *Trends Genet TIG* 2014;30:519-20.
13. Li N, Ding YU, Yu T, et al. Causal variants screened by whole exome sequencing in a patient with maternal uniparental isodisomy of chromosome 10 and a complicated phenotype. *Exp Ther Med* 2016;11:2247-53.
14. Zeeman S, McCready E, Sadikovic B, Nowaczyk MJ. Prader-Willi syndrome and Tay-Sachs disease in association with mixed maternal uniparental isodisomy and heterodisomy 15 in a girl who also had isochromosome Xq. *Am J Med Genet A* 2015;167A:180-4.
15. Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. *GeneReviews(R)*. 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
16. Soellner L, Monk D, Rezwan FI, Begemann M, Mackay D, Eggermann T. Congenital imprinting disorders: Application of multilocus and high throughput methods to decipher new pathomechanisms and improve their management. *Mol Cell Probes* 2015;29:282-90.
17. Eggermann K, Blied J, Brioude F, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG* 2016;24:1377-87.
18. Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gatta V. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *Int J Mol Sci* 2012;13:3245-76.
19. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981;304:325-9.
20. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956;86:1260-1.
21. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *J Endocrinol Invest* 2015;38:1249-63.
22. Kim S-J, Miller JL, Kuipers PJ, et al. Unique and atypical deletions in Prader-Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *Eur J Hum Genet EJHG* 2012;20:283-90.
23. Dagli AI, Mueller J, Williams CA. Angelman Syndrome. *GeneReviews(R)*. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>
24. Bird LM. Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet* 2014;7:93-104.
25. Brennan M-L, Adam MP, Seaver LH, et al. Increased body mass in infancy and early toddlerhood in Angelman syndrome patients

- with uniparental disomy and imprinting center defects. *Am J Med Genet A* 2015;167A:142–6.
26. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2010;18:8–14.
  27. Mussa A, Di Candia S, Russo S, et al. Recommendations of the Scientific Committee of the Italian Beckwith-Wiedemann Syndrome Association on the diagnosis, management and follow-up of the syndrome. *Eur J Med Genet* 2016;59:52–64.
  28. Maas SM, Vansenne F, Kadouch DJM, et al. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A* 2016;170:2248–60.
  29. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH. Russell-Silver Syndrome. *GeneReviews*(R). 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1324/?report=classic>.
  30. Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJG, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J Med Genet* 2014;51:495–501.
  31. Severi G, Bernardini L, Briuglia S, et al. New patients with Temple syndrome caused by 14q32 deletion: Genotype-phenotype correlations and risk of thyroid cancer. *Am J Med Genet A* 2016;170A:162–9.
  32. Ogata T, Kagami M. Kagami-Ogata syndrome: a clinically recognizable upd(14)pat and related disorder affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region. *J Hum Genet* 2016;61:87–94.
  33. Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. *Diabetologia* 2013;56:758–62.
  34. Temple IK, Mackay DJ, Docherty L. Diabetes Mellitus, 6q24-Related transient neonatal. *GeneReviews*(R). 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1534/>.
  35. Roctus A, Martin-Trujillo A, Izzi B, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of pseudohypoparathyroidism patients with GNAS imprinting defects. *Clin Epigenetics* 2016;8:10.
  36. Mantovani G, Spada A, Elli FM. Pseudohypoparathyroidism and Galpha-cAMP-linked disorders: current view and open issues. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:347–56.
  37. Soellner L, Begemann M, Mackay DJ, et al. Recent advances in imprinting disorders. *Clin Genet* 2016. Doi: 10.1111/cge.12827.
  38. Sachwitz J, Strobl-Wildemann G, Fekete G, et al. Examinations of maternal uniparental disomy and epimutations for chromosomes 6, 14, 16 and 20 in Silver-Russell syndrome-like phenotypes. *BMC Med Genet* 2016;17:20.
  39. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med* 2013;368:2467–75.
  40. Abreu AP, Macedo DB, Brito VN, Kaiser UB, Latronico AC. A new pathway in the control of the initiation of puberty: the MKRN3 gene. *J Mol Endocrinol* 2015;54:R131–9.
  41. Cho JH, Eungu K, Jin-Ho C, Gu-Hwan K, Eul-Ju S, Han-Wook Y. Correlation of clinical phenotype and genotype of Prader-Willi syndrome and the deletion of paternal MKRN3 allele in PWS patients with central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2015;82:Suppl 1(P-2-528).
  42. Docherty LE, Rezwan FI, Poole RL, et al. Mutations in NLRP5 are associated with reproductive wastage and multilocus imprinting disorders in humans. *Nat Commun* 2015;6:8086.
  43. Eggerman T, Netchine I. European network for human congenital imprinting disorders. <http://www.imprinting-disorders.eu/>

## Vanemaealistel ei esine hüpotüreosi puhul iseloomulikke sümptomeid

Hüpotüreoidism võib avalduda väga varieeruvate sümptomitena, kuid mitte ükski neist pole piisavalt spetsiifiline ega tundlik, et eristada patsiente eutüreoidsest kontrollidest. Varasemates uuringutes on leitud, et vanemaealistel esineb hüpotüreosile iseloomulikke sümptomeid veelgi vähem ning nende äratundmist raskendavad teistest kaasuvatest haigustest tingitud sümptomid.

Äsja autoimmuunse hüpotüreoidismi diagnoosi saanud patsientide seas korraldati uuring eesmärgiga teha kindlaks erinevate hüpotüreosi sümptomite esinemissagedus ning analüüsida, kas need on kasulikud biokeemiliste uuringute vajaduse hindamisel. Varem on leitud, et sümptomite esinemine on iseloomulik pigem naiste kui meeste seas, ning nüüd uuriti, kas see sõltub ka vanusest. Äsja diagnoositud patsientidest 79,5% olid naised ja üle pooled üle 60 aasta vanused.

Uuringus osalejad täitsid küsimustikud, et selgitada välja viimase 12 kuu jooksul enne hüpotüreosi diagnoosimist esinenud sümptomid. Leiti 13 sümptomit, mille esinemissagedus oli võrreldes kontrollrühmaga statistiliselt oluline, näiteks neelamisraskused ja valu kaela eesmisel osas, hingeldus, palpitatsioonid, kõhukinnisus, juuste väljalangemine ja kuiv tundlik nahk, tuju muutused ja rahutus ning väsimus. Lisaks esines sagedasti ka pearinglust. Samuti määrati ka kilpnääret stimuleeriva hormooni sisaldus ning türeoidperoksüdaasivastased ja türeoglobuliinivastased antikehad.

Äsja diagnoosi saanud 140 patsiendil esines keskmiselt 5 sümptomit 13st, kuid see oli vanusest sõltuv. Noorematel patsientidel esines kõiki sümptomeid peale hingelduse rohkem võrreldes vanemaealistega. Sümptomite esinemine viitab kõige paremini hüpotüreosile noorte (alla 50aastaste) meeste seas, kuid sellised patsiendid moodustavad kõigest autoimmuunse hüpotüreoidismi juhtudest ainult 3,5%.

Uutest diagnoositud juhtudest 47,4% on üle 60aastased naised. Neil võib sümptomeid esineda koguni ainult 31%-l ning seega on kilpnäärme funktsiooni testid ainsaks võimaluseks seisundi hinnata. Sümptomite esinemine ei ole seotud hüpotüreosi raskusega mitte üheski vanuserühmas.

Vanemaealistel patsientidel on hüpotüreosi sümptomitest sagedasemad väsimus ja hingeldus, mis ei ole aga piisavad diagnoosi panekuks, ning suur tähtsus on vereanalüüsidel. Sümptomitel rajanev autoimmuunse hüpotüreoidismi äratundmine on kõige võimalikum ja lihtsam noortel meestel, ka naistel ning arvestatava olulisusega vanemaealistel meestel. Vanemaealistel naistel ei ole sümptomite esinemine hüpotüreosi puhul aga sage. Seega on oluline vereanalüüside tegemine isegi väikese hüpotüreosikahtluse korral.

## REFEREERITUD

Carlé A, Pedersen I, Knudsen N, et al. Hypothyroid symptoms fail to predict thyroid insufficiency in old people: a population-based case-control study. *Am J Med* 2016;129:1082–92.