

---

НАЦИОНАЛНИ НАУЧНИ СКУП  
Едукативна и рехабилитациона  
подршка детету, породици и  
институцији

---

*Београд, 23. децембар 2019.*

Универзитет у Београду  
Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију

**НАЦИОНАЛНИ НАУЧНИ СКУП  
„ЕДУКАТИВНА И РЕХАБИЛИТАЦИОНА ПОДРШКА  
ДЕТЕТУ, ПОРОДИЦИ И ИНСТИТУЦИЈИ”**

*Београд, 23. децембар 2019.*

**ЗБОРНИК РАДОВА**

Београд, 2019.

НАЦИОНАЛНИ НАУЧНИ СКУП  
„ЕДУКАТИВНА И РЕХАБИЛИТАЦИОНА ПОДРШКА ДЕТЕТУ, ПОРОДИЦИ И ИНСТИТУЦИЈИ”  
ЗБОРНИК РАДОВА

Београд, 23. децембар 2019.

Издавач:

Универзитет у Београду – Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију (ИЦФ)  
11000 Београд, Високог Стевана 2  
www.fasper.bg.ac.rs

За издавача:

Проф. др Снежана Николић, декан

Главни и одговорни уредник:

Проф. др Миле Вуковић

Уредници:

Проф. др Фадиљ Еминовић

Доц. др Јасмина Максић

Рецензенти:

Проф. др Сања Ђоковић, Универзитет у Београду – Факултет за  
специјалну едукацију и рехабилитацију

Проф. др Горан Недовић, Универзитет у Београду – Факултет за  
специјалну едукацију и рехабилитацију

Дизајн насловне стране:

Зоран Јованковић

Компјутерска обрада текста:

Биљана Красић

Штампа омота и нарезивање ЦД

Универзитет у Београду – Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију (ИЦФ)

Зборник радова је публикован у електронском облику – ЦД

Тираж: 200

ISBN 978-86-6203-135-8

Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Факултета за специјалну  
едукацију и рехабилитацију, на седници одржаној 26.11.2019. године,  
Одлуком бр. 3/175 од 27.11.2019. године, усвојило је рецензије рукописа  
Зборника радова „ЕДУКАТИВНА И РЕХАБИЛИТАЦИОНА ПОДРШКА ДЕТЕТУ,  
ПОРОДИЦИ И ИНСТИТУЦИЈИ”.

Зборник је настао као резултат Пројекта „ЕДУКАТИВНА И РЕХАБИЛИТАЦИОНА ПОДРШКА  
ДЕТЕТУ, ПОРОДИЦИ И ИНСТИТУЦИЈИ” чију реализацију је сопственим средствима  
подржао Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију.

## ВАЖНОСТ ИНФОРМИСАЊА РОДИТЕЉА И ЧЛАНОВА ПОРОДИЦЕ О НАСЛЕЂИВАЊУ РИЗИЧНОГ X ХРОМОЗОМА КОД ДИСТРОФИНОПАТИЈА

Јасмина МАКСИЋ, Снежана НИКОЛИЋ, Данијела ИЛИЋ-СТОШОВИЋ  
Универзитет у Београду – Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију

### Апстракт

*Генетско саветовалиште је значајн вид подршке родитељима који имају дете са неким генетским или негенетским поремећајем, али и онима који планирају породицу, посебно уколико имају позитивну породичну историју малформација или генетских обољења. Генетско саветовање помаже члановима породице да разумеју и прихвате болест, и даје смернице за доношење одлука у смислу даљих генетских тестирања и могуће превенције.*

*У раду је кроз Дишенову и Бекерову мишићну дистрофију дат модел X-везаног рецесивног наслеђивања, његове специфичности, могућа тестирања оболелих и жена преносиоца, као и потешкоће у процени ризика за поновно јављање болести (нове мутације, герминативни мозаицизам код мајке). Чињеница да су жене углавном фенотипски здрави преносиоци мутације, отежава њихово благовремено откривање. Ипак, око 20% жена преносиоца има симптоматологију пореклом скелетних и/или срчаног мишића.*

*Важност информисања родитеља и чланова породице, као и откривање жена преносиоца мутације, јесте рађање здравог детета, али и потреба за кардиолошким праћењем жена преносиоца мутације.*

**Кључне речи:** наслеђивање дистрофинопатија, ризик рекуренције, генетско саветовање

### УВОД

Генетско саветовалиште је значајан вид подршке родитељима који имају дете са урођеном аномалијом, хромозомском аберацијом или дете оболело од неке наследне болести, али и свима који планирају породицу, поготово ако имају сазнање о постојању малформација или наследних болести у фамилији. На основу разговора

са породицом, тумачења родослова, прегледа медицинске документације и по потреби додатних генетских тестирања, процењује се ризик за поновно јављање болести у породици. Кроз генетски савет чланови породице добијају детаљне информације о последицама болести, начину наслеђивања, ризицима за поновно јављање, као и могућностима откривања болести и превенције. Уз поштовање

етичких принципа, важан део генетског саветовања је и психолошка подршка члановима породице у разумевању и прихватању болести, изборима који се пружају, као и смерницама у доношењу одлука. Право је сваког појединца да буде или не буде генетски информисан, као и да одустане од даљег генетског испитивања у било ком кораку генетског саветовања.

У генетичке болести, у основи, спадају болести које су настале мутацијом једног гена (моногенске) и поремећаји у броју или структури хромозома (хромозомске аберације), али и болести које су последица деловања већег броја гена и спољне средине (мултифакторијалне) и болести митохондријалне ДНК. Када су у питању хромозомске болести на рођењу је присутан мање или више препознатљив фенотип, док болести гена могу да се испоље и раније или касније током живота. Било да је клиничка слика присутна на рођењу или се испољила касније, потребна су одговарајућа клиничка, често и генетска испитивања ради постављања дијагнозе код детета, али и генетско испитивање родитеља у смислу откривања нпр. балансиране хромозомске аберације, мозаичне конституције или хетерозиготних носиоца генске мутације. Неретко, потребно је генетски испитати и друге чланове породице. Типично, моногенске болести се наслеђују аутозомно доминантно/рецесивно и Х-везано. Најчешће су то фамилијарне болести, али се могу јавити и као нове у породици (*де ново*). Када су у питању Х-везане рецесивне болести од значаја је откривање жена преносиоца мутације.

## НАСЛЕЂИВАЊЕ ДИСТРОФИНОПАТИЈА И СТАТУС ПРЕНОСИОЦА КОД ЖЕНА

У дистрофинопатије спадају Дишенова и Бекерова мишићна дистрофија (ДМД, БМД) које карактерише захваћеност скелетних и срчаног мишића, и кардиомиопатија везана за Х хромозом (XLDC) код које је предоминантно захваћен срчани мишић. Ове болести настају мутацијом истог гена, који кодира протеин дистрофин. Дишенова мишићна дистрофија је најтежи облик из групе дистрофинопатија, са губитком покретљивости болесника око 10-те године живота и смртним исходом око 20-те године живота (Emery, 2001). Њен алелни облик, Бекерова мишићна дистрофија, показује средње тешку али варијабилну клиничку слику, од лакших облика – до граничних са ДМД (Le Rumeur, 2015). Ген за дистрофин се налази на Х хромозому (Хр21.1), а мутације присутне у гену су велике мутације, најчешће делеције, и дупликације, и мале мутације – најчешће тачкасте мутације (Bladen et al, 2015). Дистрофинопатије се наслеђују Х-везано рецесивно и према овом моделу наслеђивања обољевљу мушкарци, док су жене углавном фенотипски здраве али преносе мутацију.

Ретко, жене могу оболети од дистрофинопатија у случају Тарнеровог синдрома – мутирани ген се налази на присутном Х хромозому (Chelly, 1986); код балансиране транслокације Х хромозома и аутозомног хромозома (Wenger, Steele, Hoffman, Barmada, & Wessel, 1992); код унипаренталне дизомије Х хромозома који носе мутиране гене (Quan, 1997); услед преференцијалне инактивације Х хромозома; и у случајевима манифестних носиоца. Жене манифестни преносиоци мутације могу имати симптоме пореклом скелетних и/

или срчаног мишића, а клиничка слика може бити блажа или пак тешка – као код ДМД. У 5-8% случајева код жена носиоца је захваћена скелетна мускулатура (Moser & Emery, 1974), а код 22% симптоми преклом склетних и/или срчаног мишића (Hoogerwaard, 1999). Било да је изолована или удружена са скелетним манифестацијама, захваћеност срчаног мишића код жена носиоца је присутна у 55% случајева пре 16-те године живота, а у 90% случајева после 16-те године (Politano, 1996).

Процена је да су код дистрофинопатија 2/3 случајева фамилијарни (мајка је преносилац мутације), а да 1/3 болесника има *де ново* мутацију. Према генетичком моделу жена може бити преносилац мутације ако је њена мајка преносилац, ако је настала нова мутација током митозе или мејозе у оогенези њене баке или мајке, или у сперматогенези код њеног деде (Tiemo, Wolfram, Gerhard, & Clemens, 2012; Van Essen, 1992). Такође, за поједине типове мутација у гену за дистрофин је утврђено да су чешће фамилијарне – дупликације и тачкасте мутације, док су делеције углавном нове мутације (Mukherjee, Chaturvedi, Srivastava, RD Mittal & B Mittal, 2003). Тешка клиничка слика код оболелих од ДМД и рана смртност су разлог што ови болесници не преносе мутирани ген потомству, па они бивају изгубљени за популацију, али се тај број компензује новим мутацијама (Haldane, 2004). Ипак, за 20% спорадичних случајева ДМД се сматра да је одговоран герминативни мозаицизам код мајке (Barbujani, 1990; Helderman-van den Enden, 2009). Са друге стране, средње тешка клиничка слика код БМД омогућује оболелом да има потомство и пренесе ризични X хромозом својим ћеркама, који оне преносе у следећу генерацију.

Дистрофинопатије се наслеђују X-везано рецесивно. Према Менделовом принципу, за жену која је хетерозиготни преносилац мутације је присутан ризик од 50% да њена ћерка наследи ризични X хромозом и буде преносилац као мајка, односно 50% шанси да њен син наследи мутирани ген и оболи. Када је отац оболео од ДМД или БМД, он преноси мутирани ген само ћеркама које су фенотипски здрави преносиоци болести. Према породичном моделу (родослов), жена је обавезни преносилац мутације ако има оболелог оца; оболелог сина и оболелог брата или ујака; или има оболелог сина и сестру која има оболелог сина. За вероватног преносиоца се сматра жена која има два или више оболелих синова – без других болесних мушких чланова, или жена са оболелим сином и једним или више оболелих унука (од ћерке). Жена која има једног оболелог сина, или уколико нема болесне деце али има оболеле друге мушке чланове у породици, се сматра могућим преносиоцем мутације.

У случајевима када нисмо сигурни да ли је жена преносилац мутације, а у породици постоји податак да је њен деда (по мајци) имао дистрофинопатију, вероватноћа за жену да је наследила мутирани ген од мајке износи 50% (тј. 0,5). Вероватноћа да мутирани алел буде присутан у ћелији која води зачећу њеног мушког плода такође износи 50% (0,5). Као производ вероватноћа наведених догађаја, израчунати ризик за обољевање тог мушког детета износи 25%. Међутим, ако би мајка добила болесног сина, то би указало да је она хетерозиготни преносилац мутације, па би вероватноћа да добије и другог болесног сина сада износила 50% (Magoni, 2001). Код спорадичних случајева, где мајка има једног оболелог сина без других

оболелих мушких чланова у породици, ризик рекуренције такође зависи од тога да ли је мајка преносилац мутације или није. Уколико се генетичким тестирањем код мајке не утврди присуство мутације у њеним соматским ћелијама, ризик рекуренције је мали, али би се разматрала могућност герминативног мозаицизма код мајке. Такође, ако мајка има два или више оболелих синова, а молекуларном анализом гена није доказано присуство конститутивне мутације и у соматским ћелијама, то говори у прилог герминативног мозаицизма код мајке.

## ГЕНЕТСКО САВЕТОВАЊЕ

Имајући у виду наведено, од великог је значаја постављање прецизне дијагнозе код оболелог од ДМД/БМД као и утврђивање статуса преносиоца мутације код женских чланова у породици. Поуздана дијагноза ДМД/БМД, код оболелог или преносиоца, је могућа применом одговарајуће молекуларно генетичке методе (Maksić, Novaković, Rapačić i Mitrović, 2019).

Клинички симптоми код ДМД се јављају око друге године живота, код БМД око 10-те, а клиничку дијагнозу поставља дечији неуролог који даље упућује дете клиничком генетичару са предлогом за генетско тестирање. Углавном се генска дијагноза код детета оболелог од ДМД поставља око 5-те године живота, или касније, што некад онемогућава благовремено давање генетског савета за наредну трудноћу – с обзиром да се оболело дете може родити и из узастопних трудноћа. Кроз генетско саветовање родитељи детета оболелог од ДМД/БМД добијају информације о последицама болестима, начину наслеђивања, ризицима за поновно јављање болести, могућем тестирању

женских чланова у породици, као и превенцији кроз пренаталну дијагнозу. Генетско тестирање се предлаже мајци оболелог детета, као и њеним ћеркама (независно од налаза код мајке), и мајчиним сестрама уколико се потврди да је она преносилац мутације. Одлуку о генетском тестирању доносе родитељи оболелог детета или појединац лично са навршених 16 година живота.

Како нема специфичне терапије дистрофинопатија, то се као превенција преносиоцима саветује спровођење пренаталне дијагностике у свакој наредној трудноћи (за мушке плодове). Када су у питању жене са позитивном породичном ДМД/БМД историјом, а уколико нису биле тестиране раније, саветује се посета генетском саветовалишту приликом планирања породице где добијају одговарајуће информације и подршку. Уколико је већ дошло до трудноће предлаже се утврђивање пола плода и даље генетско тестирање код мушких плодова.

## ЗАКЉУЧАК

Генетско саветовање пружа оболелом и члановима породице све потребне информације о наследној болести, могућим тестирањима и превенцији. У предвиђању ризика за обољевање од ДМД/БМД код потомства од великог је значаја откривање жена преносиоца мутације које су углавном фенотипски здраве. Ситуацију отежава и присуство нове мутације, жена преносилац мутације која нема оболелих чланова у породици и могући герминативни мозаицизам код мајке.

Важност информисања родитеља и чланова породице, као и откривање жена преносилаца мутације, јесте рађање

здравог детета, али и потреба кардиолошког праћења жена које преносе мутацију.

## ЛИТЕРАТУРА

- Barbujani, G., Russo, A., Danieli, G.A., Spiegler, A.W., Borkowska, J., Petrusiewicz, I.H. (1990). Segregation analysis of 1885 DMD families: significant departure from the expected proportion of sporadic cases. *Hum genet.*, 84(6), 522-6.
- Bladen, C.L., Salgado, D., Monges, S., Foncuberta, M.E., Kekou, K., et al. (2015). The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. *Human Mutation*, 36, 395-402.
- Chelly, J., Marlhens, F., Le Marec, B., Jeanpierre, M., Lambert, M., et al. (1986). De novo DNA microdeletion in a girl with Turner syndrome and Duchenne muscular dystrophy. *Hum genet.*, 74(2), 193-196.
- Emery, A.E. (2001). Duchenne muscular dystrophy or Meryon's disease. *Lancet*, 357(9267), 1529.
- Haldane, J.S.B. The rate of spontaneous mutation of a human gene. 1935. (2004). *J Genet.*, 83, 235-44.
- Helderman-van den Enden, A.T., de Jong, R., den Dunnen, J.T., Houwing-Duistermaat, J.J., Kneppers, A.L., Ginjaar, H.B., Breuning, M.H., Bakker, E. (2009). Recurrence risk due to germ line mosaicism: Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Clin Genet.*, 75, 465-72.
- Hoogerwaard, E.M., Bakker, E., Ippel, P.F., Oosterwijk, J.C., major-Krakauer, D.F., et al. (1999). Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy among carriers in the Netherlands: a cohort study. *Lancet*, 353(9170), 2116-9.
- Le Rumeur, E. (2015). Dystrophin and the two related genetic diseases, Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Bosn J Basic Med Sci.*, 15(3), 14-20.
- Maksić, J., Novaković, I., Rapaić, D., i Mitrović, M. (2019). Genska dijagnoza kod Dišenove i Bekerove mišićne distrofije i detekcija prenosioca. U V. Žunić Pavlović, A. Grbović i V. Radovanović (Ur.) *Zbornik radova X međunarodnog naučnog skupa „Specijalna edukacija i rehabilitacija danas“* (str. 137-143), 25-26. oktobar, Beograd: Univerzitet u Beogradu – Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju.
- Maroni, G. (2001). *Molecular and Genetic Analysis of human Traits*. Department of Biology University of North Carolina, Chapel Hill. by Bleckwell Science, Inc.
- Moser, H., Emery, A.E. (1974). The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet.*, 5(4), 271-284.
- Mukherjee, M., Chaturvedi, L.S., Srivastava, S., Mittal, R.D., & Mittal, B. (2003). De novo mutations in sporadic deletional Duchenne muscular dystrophy (DMD) cases. *Experimental and Molecular Medicine*, 35(2), 113-117.
- Politano, L., Nigro, V., Nigro, G., Petretta, V.R., Passamano, L., et al. (1996). Development of cardiomyopathy in female carriers of aduchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA*, 275(17), 1335-8.
- Quan, F., Janas, J., Toth-Fejel, S., Johnson, D.B., Wolford, J.K., Popovich, B.W. (1997). Uniparental disomy of the entire X chromosome in a female with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Hum Genet.*, 60(1), 160-165.
- Tiemo, G., Wolfram, K., Gerhard, M., & Clemens, R.M. (2012). Risk assessment and genetic counseling in families with Duchenne muscular dystrophy. *Acta myologica*, 179-183.
- Van Essen, A.J., Abbs, S., Baiget, M., Bakker, E., Boileau, C., et al. (1992). Parental origin and germline mosaicism of deletions and duplications of the dystrophin gene: a European study. *Hum Genet.*, 88(3), 249-57.



Wenger, SL., Steele, MW., Hoffman, EP., Barmada, MA., Wessel, HB. (1992). X inactivation and dystrophin studies in a t(X;12) female: evidence for biochemical normalization in Duchenne muscular dystrophy carriers. *Am J Med Genet.*, 43(6), 1012-1015.

*The importance of informing parents and family members, as well as the carrier detection, is the birth of a healthy child, but also the need for cardiac monitoring of women carrying the mutation.*

**Key words:** *inheritance of dystrophinopathy, risk assessment, genetic counseling*

## **THE IMPORTANCE OF INFORMING PARENTS AND FAMILY MEMBERS ABOUT THE INHERITANCE OF THE RISKY X CHROMOSOME IN DYSTROPHINOPATHIES**

**Jasmina MAKSIĆ, Snežana NIKOLIĆ, Danijela ILIĆ-STOŠOVIĆ**

*University of Belgrade – Faculty of Special Education and Rehabilitation*

### **Abstract**

*Genetic counseling is a significant form of support for parents who have a child with a genetic or non-genetic disorder, but also for those planning a family, especially if they have a positive family history of malformations or genetic diseases. Genetic counseling helps family members to understand and accept the disease and provides guidance for decision making in terms of further genetic testing and possible prevention.*

*In the paper, through Duchenne and Becker muscular dystrophy, we gave an overview of X linked recessive inheritance pattern, its specificity, possible testing of diseased and female carriers, as well as difficulties in assessing the risk of disease recurrence (new mutations, germline mosaicism in the mother). The fact that women are generally phenotypically healthy carriers of the mutation makes it difficult to detect them in a timely manner. However, in about 8% of cases, women are manifest carriers of symptoms on skeletal muscle, and in about 20% of cases, cardiac muscle is involved.*