



cienty s nadpočetnými pohlavními chromozomy ukázalo shodu, v oblasti porozumění sdělované informace byli postiženi pouze pacienti z autistického spektra (29b). Konkrétně pacienti s Klinefelterovým syndromem (47,XXY) často vykazují odchylky v mikrostruktuře mozku, která může mít za následek behaviorální i kognitivní změny (68). I přes tyto popisované jevy zůstává velký podíl pacientů s karyotypem 47,XXY, 47,XYY, kteří se klinicky neliší od zdravé populace (75 %, 69). Individuální skupinu pak tvoří pacienti s Downovým syndromem (trizomie chromozomu 21), kteří jsou postiženi mentální retardací (30, 31). Tato patologie zakrývá autistické rysy a ztěžuje diagnostiku PAS. Obecně je intelektuální nedostatečnost doprovázena poruchou autistického spektra u 30 % pacientů, ale u pacientů s PAS je intelektuální nedostatečnost pozorována až v 70 % (70).

Stanovení karyotypu je limitováno rozlišením (>5 Mb), které je nedostačující při vylučování menších chromozomálních vad (copy number variant, CNV) (24, 25). U pacientů s PDD-NOS mohou techniky používané v oblasti CNV překonat 90 % úspěšnost, avšak účinnost této analýzy se odvíjí od konkrétního klinického obrazu pacienta. U pacientů s Aspergerovým syndromem nebo vysokofunkčním autismem je záchyt strukturálních chromozomálních vad pod 1 % (38, 39). Navíc v případě detekce některých specifických syndromů, způsobených genetickou změnou menší, než je rozlišovací schopnost aCGH nebo SNP microarray, jsou metody molekulární cytogenetiky nepoužitelné (např. Syndrom fragilního X, Rettův syndrom nebo tuberózní skleróza) (30, 75, 76). Na druhou stranu onemocnění, která vznikají na podkladu CNV a mají vyšší riziko výskytu PAS, lze úspěšně diagnostikovat (např. Williamsův syndrom) (40, 30). Tyto metody ze svého principu však nemohou úplně vyloučit některé syndromy. Praderův-Williho a Angelmanův syndrom vznikají

nejen díky CNV ale i poruchou metylace DNA (tzv. porucha imprintingu). Navíc Angelmanův syndrom může vznikat jednonukleotidovými změnami v *UBE3A* genu, které rozliší pouze sekvenační technologie (71). Další nevýhodou této metody je také záchyt změn genomu s neúplnou penetrancí a/nebo variabilní expresivitou. Mechanismus působení těchto změn je nejasný, a proto nelze predikovat, jak závažný bude klinický obraz pacienta (19, 20, 21).

Použití next generation sequencing (NGS) u pacientů s PAS není v klinické praxi běžné, a to i přes řadu genetických studií potvrzujících její přínos (47, 70, 72). Účinnost této metody se liší na základě jejího designu. I přesto, že je panelové sekvenování omezeno jen na výběr genů, může tento přístup dosáhnout výtěžnosti téměř 28 % (48, 49, 50). Ta se může zvýšit o dalších 9 % při použití celoexomového (WES) nebo celogenomového (WGS) sekvenování (48). Výsledky jsou stejně jako u zbylých metod zatíženy klinickou heterogenitou a navíc i pohlavím pacienta s PAS (49). U dívek s PAS jsou změny *de novo* pozorovány s nižší frekvencí než u chlapců a zároveň se 30 % zachycených změn nachází na X chromozomu (51, 56, 73). Nevýhodou NGS metody je absence rigorózních kritérií pro klinickou klasifikaci zachycených změn (74). I přes tuto skutečnost je NGS dalším logickým krokem při diagnostice pacientů s PAS, u kterých byly vyloučeny numerické i strukturální změny chromozomů (49).

Současné znalosti etiologie poruchy autistického spektra ukazují na souhru více genetických faktorů (tzv. multiple hit model). Díky metodám klinické genetiky lze testovat genom pacienta s poruchou autistického spektra na mnoha úrovních. Úspěšnost tohoto vyšetřování je závislá na mnoha okolnostech a ani vyloučení přímého poškození DNA nevylučuje