

Variabilita klinických projevů ve dvou rodinách s mutací v SHH genu

Věra Krutílková¹, Jana Pospíšilová², Natálie Havranová², Lucie Faldynová³

¹Ambulance klinické genetiky, Laboratoře AGEL, a.s., Praha; ²Laboratoř molekulární genetiky, Laboratoře AGEL, a.s.; ³Laboratoř OLG, Ústav laboratorní medicíny, FN Ostrava

Úvod: Mutace v SHH genu jsou asociovány se třemi autosomálně dominantně dědičnými malformačními syndromy (holoprosencefálií # 142945, mikroftalmií s kolobomem # 611638 a syndromem s jedním středovým maxilárním řezákem # 147250), které se vyznačují různými symptomy, širokou variabilitou projevů, i v rámci jedné rodiny, a neúplnou penetrancí.

Cíle: Prezentace variability klinických projevů u pacientů s patogenní variantou v genu SHH na příkladu kasuistik dvou rodin.

Metodika: Proband 1 byl doporučen ke genetickému vyšetření neonatologem pro v.s. stenózou choan a kolobomy sítnice bilaterálně. Matka měla v anamnéze ukončení předchozí gravidity pro alobární holoprosencephalii u plodu. K molekulárně genetické diagnostice byl použit NGS panel pro vzácná onemocnění, doplněný vyšetřením MLPA pro gen SHH a CHD7. V rámci diferenciální diagnostiky bylo pomýšeno na CHARGE syndrom. Probandka 2 byla doporučena ke genetickému vyšetření ve 2 letech pro microcephalii, dle genealogie vs. AD dědičnou, st.p. dilataci pravé choany pro stenosu, má jeden středový řezák. Indikováno bylo molekulárně genetické vyšetření NGS panelem pro microcephalie s doplněním MLPA vyšetření pro vybrané geny (P355 Microcephaly probemix).

Výsledky: U probanda 1 byla v genu SHH detekována heterozygotní delece exonu 2, která byla následně potvrzena z DNA plodu potraceného z matčiny předchozí gravidity z důvodu UZ nálezu alobární holoprosencephalie. Následným vyšetřením v rodině bylo nosičství zjištěné varianty potvrzeno u asymptomatické matky. U probandky 2 byla nalezena sekvenční varianta c.770A>A v genu SHH v heterozygotním stavu, primárně laboratoří hodnocené jak UV vhodná k segregaci v rodině. Následně bylo její nosičství potvrzeno u otce i sestry, kteří také mají microcephalii.

Závěr: Prezentované kasuistiky dokládají širokou variabilitu projevů asociovaných s genem SHH včetně neúplné penetrance. Třeba je zdůraznit nutnost úzké spolupráce klinického genetika a diagnostické laboratoře při korelaci nálezu na úrovni genu a klinických symptomů k upřesnění interpretace nalezených variant.