

Kazuistiky

17
2024

Mirabegron – ideální volba v léčbě hyperaktivního močového měchýře

MUDr. Gabriel Varga, Ph.D., FEBU

Chronická obstrukční plicní nemoc – každodenní problém

doc. MUDr. Václava Bártů, Ph.D.

Pacientka s diagnózou psoriatické artritidy

MUDr. Ondřej Sglunda

Akcentovaná dávka secukinumabu u obézních pacientek

MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

Landiolol jako bezpečná kontrola frekvence fibrilace síní u pacienta v kardiogenním šoku

MUDr. Martin Holek | MUDr. Marek Šramko, Ph.D., FESC

Zkušenost s tucatinibem u pacientky s HER2 pozitivním karcinmem prsu – dlouhodobá odpověď s kompletním vymizením plicního ložiska

MUDr. Milan Brychta

Double homozygot závažných trombofilních mutací

MUDr. Zdenka Vlčková GHC Genetics, Praha

MUDr. Zdenka Fenclová Hematologicko-transfuzní oddělení, Litomyšlská nemocnice, Litomyšl

MUDr. Renata Alánová | Mgr. Vanda Hrubá Indráková | MUDr. Monika Hlaváčová GHC Genetics, Praha

Souhrn: Autoři v článku popisují kazuistiku pacienta, který byl odeslán ke genetickému vyšetření z hematologicko-transfuzního oddělení Litomyšlské nemocnice z hematologické ambulance. Indikací k vyšetření byl nález trombofilních mutací u jedné z jeho dcer. V dětství vážněji nestonal, sledován byl po 50. roce pro obezitu (BMI 35 kg/m²) a benigní hypertrofii prostaty.

Klíčová slova: trombofilní mutace, genetická konzultace, trvalá antikoagulační léčba

V únoru 2010 byl náš pacient hospitalizován pro cévní mozkovou příhodu (CMP) s parézou n. VII a XII l. sin., s dysartrií a lehkou levostrannou centrální hemiparézou, dle MR AV malformace frontálně vlevo. V roce 2011 mu pak byla voperována totální endoprotéza kyčelního kloubu bez komplikací, prevence TEN Xalerto s přechodem na Anopyrin. V poslední době se opakují povrchové flebitidy, v únoru 2012 prodělal růži na levé dolní končetině (LDK).

Při posledním vyšetření v květnu 2012 KP kompenzován, bandáž LDK t. č. beze známek akutní HŽT. Pacient po vojně 5 let pracoval jako řidič na bagru, poté 40 let školník. Kuřák, od svých 17 let kouřil 40 let asi 20 cigaret denně, nyní udává 7–10 cigaret denně, 2–3 piva denně.

Výsledky hematologických vyšetření: D-DIMERY 0,43 mg/l (0–0,24), APTT pacient 29,2 s, APTT index 0,94 IND (0,8–1,2), FIBRINOGEN 2,46 g/l (1,8–4,2), APC-R poměr 1,29 (2,61–3,32). Vzhledem k významné genetické mutaci a zvýšeným DDI byla ošetřujícím hematologem doporučena trvalá antikoagulační léčba warfarinem. Byl nasazen Clexane 0,8 ml s. c. denně a Warfarin 5 mg 1× denně. Pravidelné kontroly INR u OL v místě bydliště.

V rámci genetické konzultace byla upřesněna rodinná anamnéza a sestaven rodokmen rodiny. Bratr pacienta je rovněž nositelem mutace v genu *F5*, *F2* a *PAI-1* v homozygotní podobě a dále obou mutací v genu *MTHFR* v heterozygotní podobě. Prodělal CMP v 61 letech, přetrvává porucha řeči a mírné ochrnutí HK. Výsledky vyšetření trombofilních mutací u obou bratrů jsou uvedeny přehledně v tab. 1.

Metodika

Materiál pro izolaci DNA byl získán odběrem periferní krve. DNA byla extrahována přístrojem MagCore HF16. Detekce mutací byla provedena metodou HRM na přístroji Light Scanner dle

standardizovaného operačního postupu. Výsledek byl verifikován alelickou diskriminací provedenou metodou RT-PCR na přístroji ABI 7300 Real-Time PCR systém. Provedené metody mají 99,9% senzitivitu a specifitu.

Rodinná anamnéza

- ▶ Otec pacienta (II/2) zemřel v 57 letech na infarkt myokardu při AT koronárních tepen s ISCHS, trombózu neprodělal.
- ▶ Matka pacienta (II/3) zemřela v 84 letech, měla 3× CMP a pravděpodobně prodělal trombózu. Sourozenci matky II/4 a II/5 zemřeli oba kolem 75 let a oba prodělali infarkt myokardu.
- ▶ Prarodiče I/2, I/3, I/4 zemřeli ve vyšším věku 70–80 let.
- ▶ Děti a vnoučata pacienta i jeho bratra jsou prozatím bez zdravotních obtíží.

Závěr

U pacienta a jeho bratra byly prokázány v homozygotním stavu obě závažné trombofilní mutace – mutace Leiden genu *F5* a mutace G20210A genu *F2*. Uvedené mutace se dědí autozomálně dominantně a vzhledem k frekvenci těchto mutací v české populaci (8 % mutace Leiden, 2 % mutace protrombinu) je pravděpodobnost genetického nálezu homozygotní kombinace obou mutací prokázané jak u pacienta, tak u jeho bratra přibližně 1 : 2 000 000. U pacienta byly nalezeny v homozygotním stavu i další trombofilní mutace/varianty genů *MTHFR* a *PAI-1*, které riziko rozvoje trombózy dále zvyšují. Celkový výsledek genetického vyšetření pacienta je neobvyklý v tom, že pravděpodobnost nálezu uvedených rizikové kombinace genotypů všech trombofilních mutací je 1 : 66 000 000. Srovnání velmi vysokého vrozeného rizika rozvoje trombózy a kardiovaskulárních onemocnění umocněného nesprávným životním stylem pacienta (obezita III. stupně, kouření)

Tabulka 1 Vyšetření trombofilních mutací u obou bratrů.

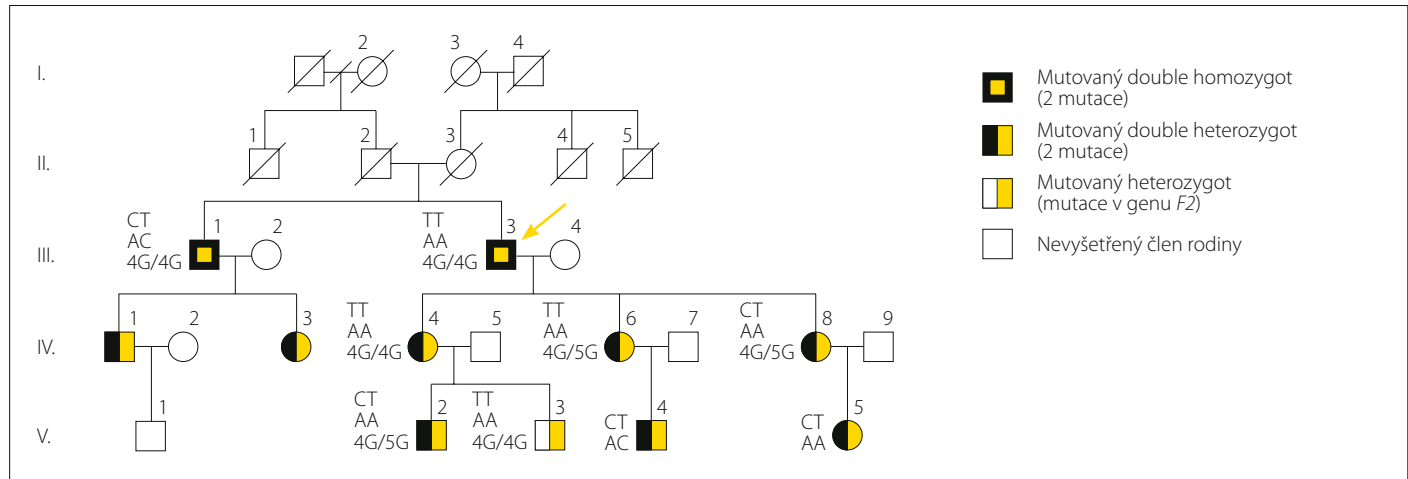
Testovaný pacient	Gen <i>F5</i>	Gen <i>F2</i>	Gen <i>MTHFR</i>		Gen <i>PAI-1</i>
	G1691A (Leiden)	G20210A	C677T	A1298C	4G/5G
Pacient III/3	AA	AA	TT	AA	4G/4G
Bratr pacienta III/1	AA	AA	TC	CC	4G/4G

■ Mutovaný homozygot (2 mutace)

□ Mutovaný heterozygot (1 mutace)

□ Nemutovaný homozygot

Obrázek 1 Rodokmen rodiny.



v poměru k jeho současným laboratorním a klinickým nálezům nás vede k předpokladu přítomnosti určitých „ochranných“ vrozených dispozic, které zatím nebyly u pacienta blíže specifikovány.

Následnou hematologickou dispenzarizací a dodržováním preventivních opatření předpokládáme významné snížení rizika výše uvedených chorob a jejich komplikací.

Kontakt: MUDr. Zdenka Vlčková | GHC Genetics | V Holešovičkách 1156/29, 182 00 Praha 8 | e-mail: vlckova@ghcgenetics.cz

NOVÉ KNIHY

Grada: Václava Adámková a kolektiv**Antibiotika v primární péči**

Infekční choroby jsou častou příčinou nemocnosti v ordinacích praktických lékařů napříč celým věkovým spektrem. Jsou-li bakteriálního původu, pak lze k léčbě použít antibiotika. Vzhledem k narůstající rezistenci bakteriálních původců k antibiotikům nejenom v nemocnicích, ale i v komunitě, je třeba znát jak tyto mechanismy, tak principy antibiotické terapie. Nasazení antibiotika „pro jistotu“ nebo z diagnostických rozpaků je hrubou chybou a významně může pacienta poškodit. Především v dětském věku je třeba každé nasazení antibiotik pečlivě zvážit, neboť zásahy do střevního mikrobiomu v dětském věku mají dalekosáhlé dopady a vliv na rozvoj idiopatických střevních zánětů, obezity či diabetes mellitus. Kniha přináší charakteristiku základních skupin antibiotik, které lze použít v primární péči spolu s přehledem rezistence. Samostatná kapitola se věnuje laboratorní diagnostice nejčastějších infekčních chorob v ordinaci praktického lékaře. Dále jsou zařazeny nejčastější infekce podle systémů, kde je vždy popsána etiologie jednotlivých nozologických jednotek, doporučeno laboratorní vyšetření a vhodná terapie. Kniha je koncipována jako příručka pro každodenní praxi, tzn. přehledný text a doprovodné tabulky jsou součástí každé kapitoly. Kniha je určena především



pro praktické lékaře pro děti a dorost a pro praktické lékaře pro dospělé.

Portál: Radek Ptáček, Terezie Pemová**Sdílené rodičovství**

Koncept sdíleného rodičovství byl vytvořen po mnoholetých odborných zkušenostech v oblasti práce s rodinami v situaci rozpadu rodičovského vztahu. Dosud používané postupy zatížené nedostatečnou koordinací poskytované odborné pomoci, neúměrným užíváním soudněznaleckých posudků a celkově konfrontačním přístupem k rozpadajícím se rodinám nepřinášely očekávané výsledky a výrazně nás odkláněly od standardní mezinárodní praxe. Sdílené rodičovství představuje jak teoretický koncept, jehož prostřednictvím lze nahlížet jak na vztahy mezi rodiči (nejen v situaci rozpadu rodiny), tak na konkrétní systém organizace poradenských modulů, jejichž prostřednictvím lze rodiče i děti provést zátěží spojenou s rodinnými vztahovými neshodami. Publikace je určena široké odborné veřejnosti, která se setkává s rodinami potýkajícími se se vztahovými obtížemi včetně rozpadu rodičovského vztahu, zejména soudcům, advokátům, sociálním pracovníkům, psychologům a psychoterapeutům, mediátorům, ale i pedagogům a zdravotníkům.



Genetická heterogenita a fenotypová variabilita dědičných nádorových syndromů

MUDr. Petronela Tomčová GHC Genetics, Praha

MUDr. Martin Schwarz, Ph.D., MBA | RNDr. Miroslav Fišer PRENET – prenatalní diagnostika a genetika, Laboratoře lékařské genetiky, Pardubice

MUDr. Veronika Krulišová, Ph.D. | Mgr. Renáta Michalovská, Ph.D. | Mgr. Helena Paszeková | MUDr. Zdenka Vlčková
GHC Genetics, Praha

Souhrn: V diagnostice hereditárních nádorových syndromů došlo v posledních letech díky pokrokům v onkogenetice a dostupnosti vyšetřovacích metod k nárůstu počtu odhalených nositelů kauzálních mutací. Hlavní vyšetřovací metodou je v současnosti sekvenování nové generace (NGS) neboli masivní paralelní sekvenování. Tato metoda umožňuje rychlé paralelní testování souboru predispozičních genů, které jsou asociovány s různými hereditárními nádorovými syndromy. Díky uvedené metodě bývají odhaleny i syndromy, k jejichž vyšetření by jedinec, případně rodina, nesplňoval doporučená klinická indikační kritéria a na které bychom neměli na základě dostupných anamnestických dat podezření.

Klíčová slova: dědičné nádorové syndromy, genetická heterogenita, fenotypová variabilita, HBOC, HNPCC, MPS, NGS

Hereditární nádorové syndromy jsou heterogenní skupinou genetických onemocnění spojených s výrazně vyšším rizikem vzniku zhoubných nádorů. Jsou pravděpodobně nejčastějším typem genetického onemocnění, který se dědí podle Mendelova principu dědičnosti. Přibližně 2 % pravděpodobně zdravých jedinců v populaci jsou nositelé vysoce penetrantních mutací genů predisponujících pro onkologická onemocnění. Nosiči mutací v těchto genech, které jsou typické pro daný hereditární nádorový syndrom, obvykle nemají žádné zjištělé fenotypové znaky.

Tyto osoby se liší od běžné populace pouze vysokým rizikem pro rozvoj maligního onemocnění určitých orgánů. Mezi nejčastěji diagnostikované syndromy patří syndrom hereditárního karcinomu prsu a vaječníku (HBOC) a syndrom hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu (HNPCC) – Lynchův syndrom. Tyto syndromy nejvíce přispívají k morbiditě na nádorová onemocnění v rámci dědičných nádorových predispozic [1].

Kazuistiky

Molekulárněgenetické vyšetření bylo provedeno u osob, které na základě osobní a/nebo rodinné anamnézy splnily indikační klinická kritéria daná pro konkrétní hereditární nádorový syndrom. U čtyř rodin, které byly takto geneticky testovány, jsme zaznamenali neobvyklé nálezy jako přítomnost více patogenních variant v rodině nebo nález varianty v genu, který nebyl původně pro konkrétní rodinu jednoznačně charakteristický. U všech případů je zřejmé, jak podstatnou roli má masivní paralelní sekvenování (MPS) v praxi. Zároveň výsledky genetických analýz v korelaci se zastoupením různých typů nádorů poukazují na genetickou heterogenitu nádorových syndromů.

V kazuistikách jsou vyšetřené osoby označeny jako proband/probandka a číslem, které označuje pořadí, v jakém byly vyšetřeny.

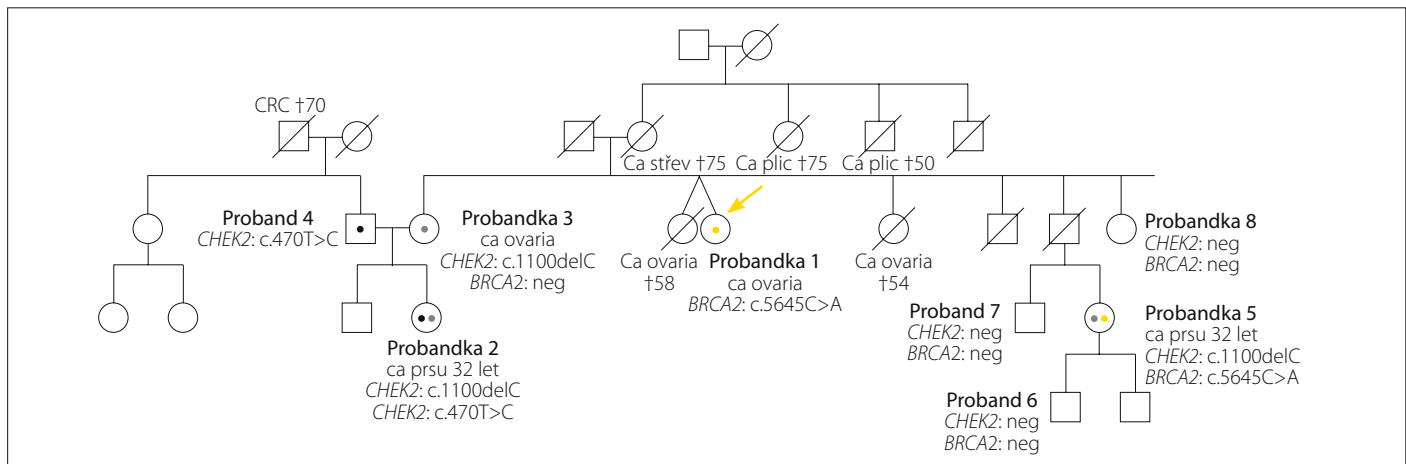
Rodina I testována pro podezření na HBOC syndrom

Jedná se o rodinu, kde jsou zastoupeny typy nádorů ze spektra HBOC. V rodině bylo laboratorně vyšetřeno osm jejích členů, kdy v ní segregují dvě patogenní varianty: c.5645C>A v genu *BRCA2* a c.1100delC genu *CHEK2*, a klinicky málo významná varianta c.470T>C genu *CHEK2*. Jako první byla v rodině vyšetřena probandka 1 s diagnostikovaným karcinomem vaječníku, u které byla prokázána patogenní varianta v genu *BRCA2*. U její zesnulé sestry, jednovaječného dvojčete, byl dříve diagnostikován stejný typ nádoru.

Následovalo molekulárněgenetické vyšetření probandky 2, u které byl diagnostikován karcinom prsu ve 32 letech. Výsledek molekulárněgenetického vyšetření prokázal, že probandka 2 není nosičkou kauzální varianty c.5645C>A genu *BRCA2*, ale je nosičkou patogenní varianty c.1100delC genu *CHEK2* a současně také varianty nejasného významu c.470T>C genu *CHEK2*. Následnou segregací analýzou byl prokázán maternální původ varianty c.1100delC genu *CHEK2* a paternální původ varianty c.470T > C genu *CHEK2* (probandka 3 a proband 4). U probandky 3 byla současně vyloučena varianta c.5645C>A genu *BRCA2*. U probandky 5 byl diagnostikován karcinom prsu ve stejném věku 32 let jako u její paternální sestřenice (probandka 2), ale u probandky 5 byly detekovány obě familiární varianty c.5645C>A genu *BRCA2* a varianta c.1100delC genu *CHEK2*. U dalších vyšetřených členů rodiny (proband 6, proband 7 a probandka 8) nebyly prediktivním molekulárněgenetickým vyšetřením detekovány varianty genů *BRCA2* ani *CHEK2*. Jedná se o zdravé osoby, proto u nich nebylo molekulárněgenetické vyšetření dalších nádorových predispozic indikováno.

V případě genu *BRCA2* se jedná o vysoce penetrantní nádorový predispoziční gen. Gen *CHEK2* je středně penetrantní nádorový predispoziční gen. Varianta c.470T>C genu *CHEK2*, která byla

Obrázek 1 Genealogický rodokmen rodiny I.



detekována u probandky 2 a segregční analýzou potvrzena u jejího zdravého otce (proband 4), je v současnosti v klinických databázích hodnocena rozporupně: od varianty nejasného klinického významu až po patogenní variantu.

Testováním české populace bylo zjištěno, že alelická frekvence této varianty převyšuje 1 %, což ze své podstaty vylučuje možnost, že by se mohlo jednat o vysoce nebo středně penetrantní nádorovou predispoziční variantu. Jedná o variantu se střední penetrancí, která je spojena s nižším rizikem vzniku karcinomu prsu než jiná mutace v genu *CHEK2* c.1100delC, toto riziko se liší v různých populacích, ale pohybuje se v rozmezí 8–15 % [2].

Rodina II testována pro podezření na HBOC syndrom

Druhá kazuistika popisuje případ rodiny s variantami c.5932G>T genu *ATM* (patogenní variantu), c.3857G>A genu *MLH3* (varianta nejasného významu, VUS) a delecí exonů 11–15 genu *PMS2* (patogenní variantu). Nádory vyskytující se v rodině rovněž patří do spektra HBOC. U této rodiny lze tedy pozorovat dvě různé varianty a jednu variantu VUS, která také mohla přispět k rozvoji fenotypu.

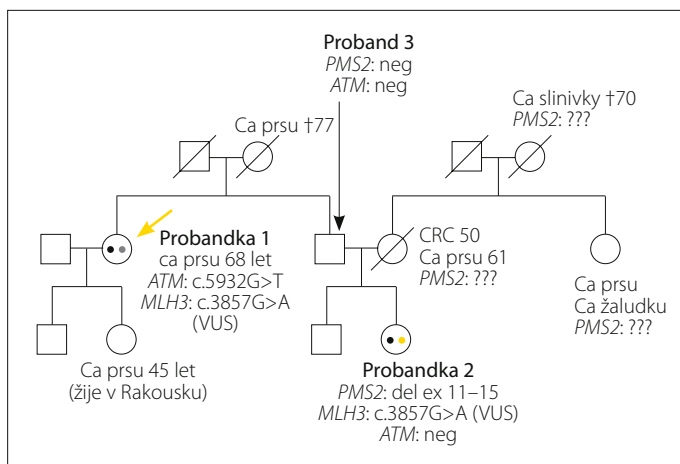
Molekulárněgenetické vyšetření bylo zahájeno u probandky 1, u které byl diagnostikován karcinom prsu v 68 letech. U dcery této

probandky byl zjištěn karcinom prsu ve 45 letech (ke genetickému vyšetření není dostupná). U probandky 1 byla detekována patogenní variantu genu *ATM* a VUS genu *MLH3*. U neteře probandky 1 (probandka 2) bylo provedeno prediktivní molekulárněgenetické vyšetření těchto dvou variant a vzhledem k výskytu nádorových onemocnění i ze strany její matky bylo současně indikováno molekulárněgenetické vyšetření panelu genů asociovaných s hereditárními nádorovými syndromy. U probandky 2 byla vyloučena variantu genu *ATM*, byla prokázána VUS genu *MLH3* a současně patogenní variantu genu *PMS2*, kterou probandka pravděpodobně zdědila ze strany své matky, která zemřela na nádorová onemocnění (kolorektální karcinom a karcinom prsu).

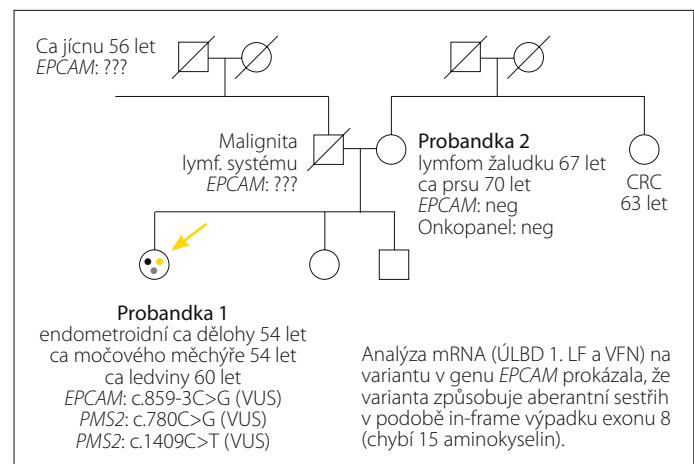
U otce probandky (proband 3) byla segregční analýzou variantu genu *PMS2* vyloučena, stejně tak byla vyloučena variantu genu *ATM*.

V případě genu *PMS2* se jedná o vysoce penetrantní nádorový predispoziční gen. Gen *ATM* je středně penetrantní nádorový predispoziční gen. Patogenní varianty genu *PMS2* jsou asociovány s rozvojem HNPCC – Lynchovým syndromem a tedy s rizikem rozvoje karcinomu tlustého střeva, konečníku, endometria a vaječníku. V souvislosti s patogenními variantami genu *ATM* je popsáno vyšší riziko rozvoje karcinomu prsu u žen, karcinomu pankreatu, žaludku a karcinomu prostaty.

Obrázek 2 Genealogický rodokmen rodiny II.



Obrázek 3 Genealogický rodokmen rodiny III.



Rodina III testována pro podezření na Lynchův syndrom

Třetí rodina směřuje složením nádorů k podezření na Lynchův syndrom. Molekulárněgenetické vyšetření bylo zahájeno u probandky 1, u níž byly detekovány tři varianty nejasného klinického významu c.859-3C>G genu *EPCAM*, c.780C>G genu *PMS2* a c.1409C>T genu *PMS2*.

Analýza mRNA varianty c.859-3C>G genu *EPCAM* prokázala, že varianta způsobuje aberantní sestřih v podobě in-frame výpadku exonu 8 (chybí 15 aminokyselin). Klasifikace varianty se proto změnila na pravděpodobně patogenní. V případě dlouhých delecí genu *EPCAM* se jedná o vysoce penetrantní nádorový predispoziční gen asociovaný s rozvojem Lynchova syndromu. Molekulárněgenetickým vyšetřením u matky (probandka 2) bylo nepřímo zjištěno, že probandka 1 pravděpodobně zdědila tuto variantu ze strany svého zesnulého otce (u matky byla varianta genu *EPCAM* vyloučena). U otce byla diagnostikována malignita lymfatického systému a ta není pro Lynchův syndrom zcela charakteristická.

Rodina IV testována pro podezření na Lynchův syndrom

V této kazuistice popisují segregaci pravděpodobně patogenní varianty c.952G>A genu *MITF* v rodině s podezřením na Lynchův syndrom. Molekulárněgenetické vyšetření genů spojených s hereditárními nádorovými syndromy, především genů asociovaných s rozvojem Lynchova syndromu, bylo indikováno u probandky 1 s diagnostikovaným karcinom tlustého střeva v mladém věku. U probandky 1 byla detekována varianta c.952G>A genu *MITF*. Následnou segregací byla tato varianta potvrzena u její zdravé matky (probandka 2). U sestry (probandka 3) byla prediktivním molekulárněgenetickým vyšetřením sledovaná varianta

genu *MITF* vyloučena. Tato varianta se vzhledem k uvedeným nádorovým onemocněním pravděpodobně dědí v rodině ze strany maternální babičky probandky 1, babička ale odmítla genetické vyšetření.

Z tohoto důvodu bylo prediktivní genetické testování uvedené varianty genu *MITF* doporučeno potomkům zesnulých bratrů maternální babičky.

Varianty genu *MITF* bývají vzácným nálezem. Varianta c.952G>A genu *MITF* je v odborné literatuře asociována s predispozicí ke vzniku melanomu [3, 4]. Některé studie uvádějí také mírně zvýšené riziko karcinomu ledvin, prsu, tlustého střeva a žaludku. Riziko vzniku karcinomu tlustého střeva, případně žaludku by mohlo být u nositelů varianty c.952G>A genu *MITF* zvýšené, pokud se v jejich rodinné anamnéze uvedené typy malignit vyskytují [5, 3].

V rodině nebyl zaznamenán nález maligního melanomu. K rizikům pro nádorová onemocnění v rodině, která by mohla být způsobena uvedenou variantou genu *MITF*, se nelze na základě současně dostupných znalostí jednoznačně vyjádřit.

Závěr

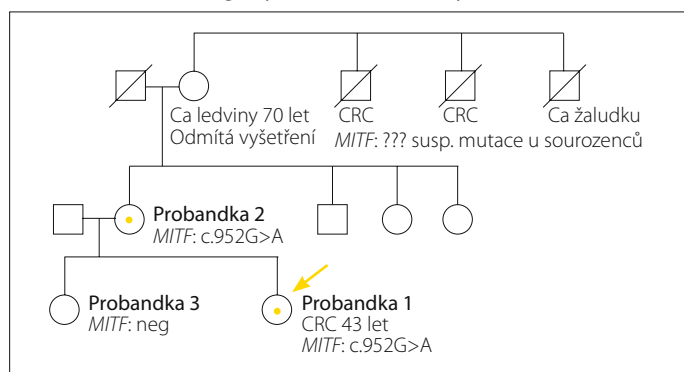
Vzhledem k překryvu spektra nádorů u jednotlivých hereditárních nádorových syndromů může dojít k nálezu mutace v genu pro hereditární nádorový syndrom, na který bychom na základě rozboru osobní a rodinné anamnézy nepomýšleli, jak vyplývá z uvedených kazuistik. Díky metodě založené na MPS tak získáváme komplexnější výsledek pro pacienty. V případě nálezů kauzální varianty tak dokážeme identifikovat konkrétní hereditární nádorový syndrom a tím blíže specifikovat rizika pro onkologická onemocnění a poskytnout adekvátní genetické poradenství.

Nosičům kauzálních germinálních mutací v rizikových genech doporučujeme navazující preventivní péči v komplexním onkologickém centru podle místa bydliště. Souhrn doporučených preventivních vyšetření je součástí závěrečné lékařské zprávy (podrobně na webových stránkách www.onkogenetika.cz). V případě, že jsou probandi již onkologicky léčeni a dispenzarizováni, zůstávají dále v péči ošetřujícího onkologa.

Znalost molekulárněgenetické podstaty hereditárního nádorového syndromu umožňuje nabídnout prediktivní testování konkrétní kauzální mutace dosud onkologicky zdravým pokrevním příbuzným. V případě prokázání mutace jim lze doporučit odpovídající preventivní péči.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Obrázek 4 Genealogický rodokmen rodiny IV.





GHC GENETICS



TROMBOGEN®

Genetická analýza TROMBOGEN® zjišťuje přítomnost Leidenské mutace genu *F5*, protrombinové mutace genu *F2* a mutace genu *MTHFR* pro homocystein. Výskyt Leidenské mutace v české populaci je okolo 5 %, protrombinové mutace okolo 2 %. Uvedené mutace způsobují zvýšené riziko trombózy a následných komplikací.



Nositelky trombofilních mutací mají v průběhu těhotenství, období porodu a šestinedělí zvýšené riziko trombózy.



Mutace genu *MTHFR* zvyšují v těle hladinu homocysteinu, což může vést k vyšším rizikům kardiovaskulárních onemocnění, hypertenze a rozštěpových vad u plodu.



Trombofilní mutace mohou být příčinou spontánních potratů.



Získání vzorku DNA se provádí neinvazivním stěrem z dutiny ústní nebo z krevního odběru.



Leidenská mutace v kombinaci s hormonální antikoncepcí zvyšuje riziko trombózy až 50×, protrombinová mutace až 30× a kombinace obou až 80×.



Výsledky jsou k dispozici do 10 pracovních dnů od doručení vzorku do laboratoře.



Zavolejte nám
+420 800 390 390



Napište nám
info@ghcgenetics.cz



Ambulance
V Holešovičkách 1156/29, Praha 8

Neurofibromatóza 1. typu – geneticky podmíněné multisystémové onemocnění odhalené u pacientky v souvislosti s diagnostikovaným karcinomem prsu

MUDr. Veronika Krulišová, Ph.D. | Mgr. Renáta Michalovská, Ph.D. | MUDr. Zdeňka Vlčková GHC Genetics, Praha

Souhrn: Neurofibromatóza 1. typu je multisystémové onemocnění charakterizované postižením kůže, centrálního a periferního nervového systému, změnami na duhovce oka, kostními změnami a zvýšeným rizikem rozvoje maligních nádorových onemocnění. Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění s velmi variabilním klinickým projevem. Klinické obtíže se manifestují od dětského věku do dospělosti a mají progresivní charakter. Frekvence onemocnění v populaci je dle různých zdrojů uváděna přibližně 1 : 2 500–4 000 osob.

Klíčová slova: neurofibromatóza 1. typu, karcinom prsu

Příčinou rozvoje neurofibromatózy 1. typu (NF1; též Neurofibromatosis von Recklinghausen typ 1; OMIM #162200) je přítomnost zárodečných mutací v tumor supresorovém genu *NF1*, který se nachází na dlouhém raménku 17. chromozomu. Produktem je cytoplasmatický protein neurofibromin, který je exprimován v buňkách centrálního a periferního nervového systému, leukocytech a v nízkých koncentracích také např. ve fibroblastech a osteoblastech. Mutace v genu *NF1* vedou ke vzniku abnormálního proteinu, který způsobuje poruchu růstu a proliferace buněk v cílových tkáních. Přibližně 50 % mutací genu *NF1* vzniká *de novo* [1].

Pro *NF1* jsou typické kožní změny charakteru skvrn café au lait (hyperpigmentace barvy bílé kávy), kožní neurofibromy (tumorózní uzlíky), freckling (mnohočetné drobné kožní hyperpigmentace zejména v oblasti třísel a podpaží). Vzácně jsou přítomny plexiformní neurofibromy (rozsáhlé léze postihující dlouhé úseky nervů, na kůži může být přítomna hyperpigmentace či hypertrichóza). U 95 % dospělých jsou přítomny Lischovy noduly (hamartomy duhovky).

Mezi projevy obecně patří výskyt benigních a maligních nádorových nemocí, zejména nádorů centrálního a periferního nervového systému. Gliom optiku se manifestuje do 10 let, v pozdějším věku je jeho výskyt raritní. V souvislosti s výskytem benigních změn při NF1 je zvýšené riziko jejich maligního zvratu. U pacientů s diagnózou NF1 je riziko rozvoje nádorového onemocnění asi čtyřikrát vyšší než v běžné populaci [2].

U dětí je riziko vzniku neuroblastomu, Wilmsova tumoru, leukemie. U dospělých se vyskytují gastrointestinální stromální tumory a sarkomy. Současně se mohou vyskytovat další maligní tumory charakteru feochromocytomu a další endokrinně aktivní nádory. Dle dostupných publikací je u žen nosiček patogenní mutace v genu *NF1* také zvýšené riziko vzniku karcinomu prsu. U žen ve věku pod 50 let je udáváno vysoké riziko vzniku karcinomu prsu, tj. 20 % a vyšší. U žen ve věku 50 let a více střední riziko karcinomu

prsu, tj. 10–19,9 %. Méně často se vyskytují malobuněčný karcinom plic, kolorektální karcinom či karcinom ovaria.

U osob s NF1 může být dále přítomen malý vzrůst, makrocefalie, skeletální abnormality, u 20–25 % dětí jsou přítomny migrenózní bolesti hlavy, může se vyskytnout epilepsie. Kognitivní poruchy u některých dětí s NF1 patří mezi možné komplikace. Dominují poruchy učení, poruchy vývoje řeči a poruchy soustředění s hyperaktivitou a vývojové a psychosociální odchylky. Hodnoty IQ mohou být mírně sníženy.

Pro diagnózu NF1 byla stanovena klinická kritéria v roce 1988, která byla následně revidována a aktualizována v roce 2021 [3]. Původní a revidovaná kritéria shrnuje tab. 1, kdy z uvedených kritérií je ke stanovení diagnózy NF1 třeba nalézt alespoň dvě.

Kazuistika

Probandkou je 47letá pacientka s diagnostikovaným karcinomem prsu ve věku 42 let, karcinom prsu také u její matérní babičky ve 40 letech a u paternální babičky kolem 50 let. Na základě osobní anamnézy probandka splnila indikační kritéria pro testování syndromu hereditárního karcinomu prsu a vaječnicků, proto bylo indikováno molekulárněgenetické vyšetření genů *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2* a dalších genů v rámci onkopanelu (panel genů, který obsahuje více než 50 genů asociovaných s dědičnými nádorovými syndromy).

Použitou metodou, tj. vyšetřením na onkopanelu, byla zjištěna přítomnost varianty c.5943+1G>A v genu *NF1* v heterozygotním stavu. Nalezená varianta je dle odborných databází hodnocena jako patogenní způsobující NF1. Přítomnost patogenní varianty, resp. mutace byla ověřena z druhého nezávislého vzorku DNA metodou Sangerova sekvenování. Jiná významná varianta nebyla v dalších vyšetřovaných genech nalezena.

Klinickogenetické vyšetření u probandky prokázalo kožní projevy charakteru skvrn café au lait v počtu asi 5, málo nápadné, největší skvrna v bederní oblasti, drobné kožní rezistence v oblasti

Tabulka 1 Původní a revidovaná diagnostická kritéria pro neurofibromatózu 1. typu. Upraveno podle [3].

Originální diagnostická kritéria (1988)	Revidovaná diagnostická kritéria (2021)
Diagnózu NF1 lze stanovit, pokud má jedinec dva nebo více z následujících projevů:	Diagnózu NF1 lze stanovit, pokud má jedinec dva nebo více z následujících projevů:
Šest nebo více café au lait skvrn (kožní skvrny barvy bílé kávy) <ul style="list-style-type: none"> • větší než 5 mm v předpubertálním věku • větší než 15 mm u postpubertálních jedinců 	Šest nebo více café au lait skvrn* (kožní skvrny barvy bílé kávy) <ul style="list-style-type: none"> • větší než 5 mm v předpubertálním věku • větší než 15 mm u postpubertálních jedinců
Pihy v podpaží nebo v tříselech	Pihy v podpaží nebo v tříselech*
Dva nebo více neurofibromů jakéhokoli typu nebo jeden plexiformní neurofibrom	Dva nebo více neurofibromů jakéhokoli typu nebo jeden plexiformní neurofibrom
Dva nebo více Lischových uzlíků duhovky (hamartomy duhovky)	Dva nebo více Lischových uzlíků nebo dvě nebo více choroidálních abnormalit
Gliom optiku	Gliom optické dráhy (nádor zrakové dráhy)
Specifické kostní léze: dysplazie (abnormální růst) sfenoidální kosti za okem nebo dysplazie dlouhých kostí, často v bérce	Specifická kostní léze jako: sfenoidální dysplazie; anterolaterální zakřivení tibie (tibiální dysplazie); nebo pseudoartróza dlouhé kosti
Blízký příbuzný (rodič, sourozenec nebo dítě) s NF1	Patogenní varianta genu <i>NF1</i> Rodič s NF1 podle výše uvedených kritérií

* Alespoň jeden ze dvou pigmentových nálezů (skvrny café au lait nebo pihy) by měl být oboustranný.

břicha, v. s. kožní neurofibromy. Byl přítomen axilární freckling. Probandka těmto kožním projevům nepřikládala důležitost, lékáře o těchto skutečnostech dříve neinformovala. Oční vyšetření u probandky recentně neproběhlo. Na cílený dotaz týkající se výskytu projevů NF1 u pokrevních příbuzných uvedla probandka přítomnost skvrn café au lait u otce a u jednoho ze synů. Fenotyp probandky (kožní projevy a karcinom prsu) a nález patogenní mutace v genu *NF1* u probandky svědčil pro diagnózu NF1.

Kauzální terapie není v případě NF1 možná, léčba je pouze symptomatická. Probandce byla doporučena dispenzarizace na kožním oddělení, neurologii, interně a mamologii s cílem případného včasného odhalení komplikací.

Znalost molekulárněgenetické podstaty onemocnění *NF1* u probandky umožnila vyšetření pokrevních příbuzných v riziku. Genetická konzultace s klinickogenetickým a molekulárněgenetickým vyšetřením byla doporučena otci (má přítomny skvrny café au lait), bratrovi a synům probandky (u jednoho z nich výskyt skvrn café au lait).

Ke genetické konzultaci se dostavili synové probandky, kterým bylo v době konzultace 10 a 8 let. Starší syn byl bez projevů NF1, molekulárněgenetické vyšetření u něho vyloučilo patogenní variantu v genu *NF1* zjištěnou u probandky, jeho matky. U mladšího syna byla patrná makrocefalie, vysoké čelo a hrubší obličejové rysy. Po těle (krk, trup, končetiny) byly přítomny skvrny café au lait v počtu diagnostickém pro NF1, dle matky skvrny postupně přibývají. Freckling nebyl nepřítomen, kožní neurofibromy nebyly přítomny.

Chlapec začal mluvit až v 5 letech, měl odklad školní docházky. Fenotyp mladšího syna odpovídal diagnóze NF1, molekulárněgenetickým vyšetřením u něho byla prokázána přítomnost varianty c.5943+1G>A v genu *NF1* v heterozygotním stavu. Vzhledem k potvrzené diagnóze NF1 byla chlapci doporučena příslušná dispenzarizace u specialistů. Pro 50% riziko přenosu mutace na budoucí potomky byla doporučena v dospělosti prekoncepční genetická konzultace společně s partnerkou.

Závěr

Ačkoli karcinom prsu je nespecifickým znakem řady onemocnění (genetických, negenetických a multifaktoriálních), pomohla v případě naší pacientky k diagnóze multisystémového onemocnění NF1 molekulárněgenetická metoda využívající principu masivního paralelního sekvenování (MPS). Metody založené na MPS jsou založeny na vyšetření více genů současně, vyšetření je tak komplexnější a umožňuje stanovit diagnózu, na kterou bychom v první řadě nemuseli pomýšlet.

Znalost molekulárněgenetické podstaty onemocnění u pacientky umožňuje vyšetření pokrevních příbuzných v riziku. Osobám se stanovenou diagnózou je doporučena adekvátní dispenzarizace. Preimplantační genetické testování embryí v případě IVF, event. prenatalní diagnostika v případě přirozené koncepce, s cílem vyloučení hereditárního rizika NF1 u budoucích potomků, je u osob s prokázanou kauzální variantou v genu *NF1* možná.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura