



## PŘEDBĚŽNÁ ZPRÁVA O GENETICKÉM VYŠETŘENÍ

Příjmení a jméno: **Pxxxxxxx Kxxxxxxx** Rodné číslo: **96xxxxxx**  
Datum narození: 6.11.1996 Pojišťovna : **111**  
Místo trvalého pobytu: Květakova 4, Plzeň

DG: K vyloučení Ehler-Danlos syndromu

**Dne 15.08.2019 - 11:40**

**Na genetiku poslal:** prim. MUDr. A. S., Ústav chirurgie ruky a plastické chirurgie, Vysoké nad Jizerou

**Důvod a dg. vyšetření:** hypermobilita kloubů, podezření na Ehlersův-Danlosův syndrom  
**Provedená vyšetření:** klinicko-genetické, genealogie, fotodokumentace, molekulárně-genetické

### Genealogie:

Matka: Nar. 1976, osteoporóza, maternální babička v 61 trombóza, maternální dědeček zdravý.  
Otec: Nar. 1958, arytmie, hypertenze - asi od 36 let, ureter duplex, urolitiáza, výhřezy plotének - ale spíš ze sportu.  
Žaludeční vředy. Otec má dvě sestry, obě reflux. Paternální dědeček DM, reflux, hypertenze, po 3 operacích páteře. Paternální babička +54 IM.

**OA:** Z fyziologické gravidity, v termínu, záhlavím, icterus nebyl, z porodnice propuštěna po 3-4 dnech, kojení asi do 10. měsíce, přechod na další výživu bez problémů.

**Psychomotorický vývoj:** bez opoždění - v 10. měsících samostatná chůze bez opory. Od 20 měsíců bez plen.

**Nemocnost:** V dětství nemocnost nezvýšena, očkována dle kalendáře, i očkování navíc (rakovina děložního čípku), úrazy: asi ve 2 letech popálenina krku (od horké vody), alergie - na lepek a na laktózu - asi poslední rok až dva. Hospitalizace - několik - namožená žebra z posilování, pak kvůli zánětům šlach (s horečkami).

**FA:** Omeprazol 1-0-1

**SA:** Studovala střední školu zaměřenou na rehabilitaci a mesérství.

**První příznaky:** Už od dětství delší prsty, vyšší výška. Na základní škole neudělala kotoul, následně zjištěna skolióza. Asi před rokem (červenec 2017) - pád (na mokré podlaze), kontuze pravého zápěstí, pak ještě asi dva pády, až později zjištěna fraktura (která vznikla nejspíš již po prvním pádu), od té doby brnění a bolesti ruky, problémy s úchopem, levá ruka zvýšeně únavná, poté bolest.

**Fenotyp:** věk při vyšetření (27. 9. 2018) 20 let a 12 měsíců, výška 173 cm, hmotnost 62 kg. Postava spíše astenická, svalový tonus přiměřený, kůže - bez eflorescencí, změn pigmentace, kožní adnexa bpn.

Hlava mezocefalická, uši níže posazené, dobře tvarované, facies bez nápadnější stigmatizace. Normální směr a rozstup očních štěrbin, kořen nosu nenápadný, nos normální velikosti a tvaru, filtrum dobře formované, ústa bez nápadností, brada nenápadná. Chrup trvalý, bez známek zvýšené kazivosti, zuby bez tvarových odchylek, patro celistvé.

Krk, břicho bpn, hrudník - pectus excavatum, skolióza, končetiny - arachnodaktylie, jinak bez deformit, hypermobilita v kloubech. Příznak zápěstí a palce pozitivní.

### Výsledky provedených vyšetření:

#### Kardiologické vyšetření (4. 10. 2019, MUDr. P. V., Rumburk):

Závěr: Levá komora normální velikosti, bez hypertrofie, bez ložiskových poruch kinetiky, normální globální systolická funkce, EF 70 %, nezvětšená levá síň, přepážka bez dzskontinuity, pravá komora nezvětšena, bez hypertrofie, normální funkce, chlopně jsou jemné, bez útvarů, bez kalcifikací, bez významných vad, není plicní hypertenze, perikard bez separace, normální plicní tlaky. Oblouk a břišní aorta bez patologie.

#### Oční vyšetření (9. 10. 2018, MUDr. A. M., Rumburk):

Závěr: Fyziologický nálezn z očního hlediska.

#### Antropologické měření dne 18.10.2018 (zpráva K. Maratová, vidi Zemková):

Výška/Délka 173,2 cm (0,9 SD) - vzrůst nad dědičným růstovým potenciálem dle rodičů (M 164 cm, O 171 cm, cílová výška 161 +/- 8,5 cm)

Hmotnost 65,5 kg (0,8 SD), H/V mezi 50. a 75.P., BMI 21,8 (0,3 SD), tloušťka kožních řas mezi 50. a 75.P.

Obvod paže 28,9 cm (1,5 SD), obvod lýtky 34,5 cm (-0,6 SD).

Proporcionalita: výška vsedě 89,8 cm - poněkud delší DK, v mezích normy. Rozpětí paží 184,6 cm (odhad, PHK nelze natáhnout). Dle podrobnějšího měření vestoje: Délka dolního tělesného segmentu 88,4 cm (1 SD), délka horního tělesného segmentu 84,8 cm (1,1 SD), poměr horního a dolního tělesného segmentu je 95,9 %. Délka horní končetiny 76,2 cm (1,4 SD).

Obvod hrudníku 89,5 cm (1,2 SD), vzhledem k tělesné výšce v normě. Torakální index 46,1 (-3,5 SD) - pectus excavatum. Šířka ramen 41,5 cm (3,5 SD), šířka pánve 29,8 cm (2 SD).

Délka chodidla 25 cm (0,9 SD), šířka chodidla 8,8 cm (-0,5 SD). Poměr délky 3. prstu a délky ruky je v normě.

Kefalometrie: obvod hlavy 53,9 cm (-0,7 SD), mozkovna je dolichocefalní.

Stigmatizace: strie, kloubní hypermobilita - znamení palce a zápěstí pozitivní, skolióza, plochá noha, pectus excavatum, fraktury radia dx. (3x v roce 2017). Kardiologické i oční vyšetření b.p.n., výraznější laxicitu kůže nebo jizvy nezaznamenávám. Bez disproporce mezi horním a dolním tělesným segmentem. Dle Ghentových revidovaných kritérií byl získán 8 bodů.

Závěr: Pacientka přichází pro podezření na Ehlers-Danlos syndrom. Pacientka vykazuje řadu znaků typických pro poruchu pojiva (viz stigmatizace), nezaznamenala jsem však zvýšenou laxicitu kůže nebo horší hojení jizev (i strií bylo po těle pomálu). Diagnózu EDS však nelze t.č. antropometricky vyloučit, doporučuji proto genetické testování. Vzhledem k častějším frakturám v anamnéze je možno zvážit i denzitometrické vyšetření.

**Výsledek molekulárně-genetického testování pro poruchy pojivové tkáně (Laboratoře AGEL, Nový Jičín):** Analýza genů FBN1, SMAD3, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, ADAMTS2, B3GALT6, B4GALT7, C1R, C1S, CHST14, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COL12A1, DSE, FKBP14, FLNA, P4HA1, PLOD1, SLC39A13, TNXB.

Nalezena pravděpodobně patogenní sekvenční varianta v genu COL1A1: c.781C>T (p.Leu261Phe, NM\_000088.3) v heterozygotní konstituci. Varianta byla ověřena Sangerovým sekvenováním. Varianta v současné době není uvedena v databázích patogenních variant ani v odborné literatuře, proto u ní nelze určit přesně míru patogenity. Jedná se o missense substituci, při níž se vysoce konzervovaná aminokyselina leucin mění na fenylalanin, fyzikálně-chemické rozdíly mezi oběma aminokyselinami jsou však malé. Varianta se nachází v "triple helix repeat" doméně kolagenu. V integračním predikčním softwaru VarSome je uvedena jako pravděpodobně patogenní a je zde hodnocena 7 predikčními algoritmy jako patogenní, případně pravděpodobně patogenní. V běžné populaci je výskyt této varianty vzácný (v databázi GnomAD není uvedena). Gen COL1A1 je spojen s Ehler-Danlosovým syndromem a osteogenesis imperfecta, obě onemocnění vykazují autozomálně dominantní dědičnost.

Dále byla jako náhodná nalezena heterozygotní varianta c.2021T>A (p.Ile674Asn) v genu FBN2, která není uvedena v databázích patogenních variant ani v odborné literatuře a proto v současné době není možné se přesněji vyjádřit k její patogenitě. Predikčními programy je hodnocena jako varianta nejasného významu.

Byly testovány i rodiče probandky - u matky byly obě tyto varianty vyloučeny, varianta v genu FBN2 byla potvrzena u otce.

#### **Závěr:**

Slečna Kxxxxxx Pxxxxxxx se dostavila do naší genetické ambulance v doprovodu svého otce poprvé 4. října 2018 na doporučení prim. MUDr. Axxx Sxxxxxxx z Ústavu chirurgie ruky a plastické chirurgie pro hypermobilitu kloubů, se suspekci na Ehlersův-Danlosův syndrom. Po několika pádech a úrazech pravého zápěstí u ní přetrvávají problémy s hybností pravého zápěstí. Byla doplněna další vyšetření - kardiologické a oftalmologické, obě jsou bez patologického nálezu. Při antropometrickém vyšetření byla vyslovena suspekce na poruchu pojivové tkáně.

Následně provedené molekulárně-genetické vyšetření zjistilo pravděpodobně patogenní variantu v genu COL1A1, který je asociován s několika onemocněními, například osteogenesis imperfecta a Caffeyho nemoc - ty ale nezapadají do obrazu příznaků probandky. Některé z variant v tomto genu způsobují tzv. **artrochalatickou variantu Ehlersova-Danlosova syndromu** (EDS, v tomto konkrétním případě označovaném také jako Ehlersův-Danlosův syndrom typu VIIA, případně také jako Ehlersův-Danlosův syndrom, atrochalatický typ 1). U tohoto syndromu se popisuje hypermobilita kloubů, v důsledku které již po porodu může být u pacientů přítomna luxace (vykloubení) kyčelních kloubů. Opakované luxace i ostatních kloubů se mohou objevovat kdykoliv během života. Větší je riziko rozvoje časně osteoartritidy, častější jsou také fraktury. Dále jsou popisovány skolióza, hyperelastická pokožka, její větší fragilita, prodloužené hojení ran, větší sklon k tvorbě jizev a také svalová hypotonie a v některých případech i opožděný vývoj hrubé motoriky.

Některé z těchto příznaků odpovídají fenotypu probandky, spektrum a tíže obtíží se však u každého jedince s tímto onemocněním mohou lišit, u některých jde jen o mírné obtíže, jiní jsou omezeni i v každodenních činnostech.

Onemocnění je podmíněno defektem kolagenu typu I. Ten je v organismu zastoupen velmi hojně, je přítomen ve šlachách, vazech, kostech, v pokožce, v pouzdech orgánů a řídkém vazivu. Narušené vazivo je více elastické, není tak pevné a hůře stabilizuje klouby. Kůže je křehká, což se typicky projevuje jejím poškozením již při malých traumatech, typicky nad tlakovými body (kolena, lokty) a v oblastech náchylných na poranění (holeně, brada).

Hojení ran je zpomalené a typické je i zvětšování jizev i po již zdánlivě úspěšném primárním hojení.

Výsledek molekulárně-genetického testování byl slečně Petružálkové sdělen při konzultaci 20. 6. 2019, na kterou se dostavila v doprovodu obou rodičů. Pro další upřesnění patogenity nalezené varianty bylo doplněno molekulárně-genetické testování obou rodičů probandky, varianta v genu COL1A1 byla u obou rodičů vyloučena. Jde tedy s největší pravděpodobností o variantu vzniklou *de novo*. Tato skutečnost dále potvrzuje domněnku, že je tato mutace příčinou obtíží u probandky.

Ehlersův-Danlosův syndrom může v budoucnu velmi ovlivnit **možnost pracovního uplatnění probandky** - v současné době se rozhoduje o budoucím studiu a povolání - některá povolání náročnější na sílu v ruce (plánovala se věnovat fyzioterapii) možná nebude schopná vykonávat. Záleží i na úspěšnosti plánovaných operací, ale je nutné počítat i s nutností **částečného invalidního důchodu**.

Dědičnost tohoto onemocnění je **autozomálně dominantní** a riziko přenosu na potomky je tak 50 %.

**Léčba** je symptomatická. Protizánětlivé léky mohou zmírnit bolesti kloubů. Pacienti s hypotonií, nestabilitou kloubů a chronickými bolestmi musí patřičně přizpůsobit svůj životní styl. Tvorbu modřin je možné snížit podáváním vitamínu C (kyselina askorbová). Nemocní by neměli užívat léky s acetylsalicyláty (Aspirin, Acylpyrin). Měli by se také vyvarovat sportům, které nadměrně namáhají klouby.

Doporučujeme **sledování kardiologem jednou ročně**, u Ehlersova-Danlosova syndromu se někdy může

rozvinout postižení srdečních chlopní (jejich nedomykavost) a rozšíření kořenu aorty. Možný je i vznik tzv. aneurysmat (vakovité výchlípky), u nichž může dojít k ruptuře a následnému vnitřnímu krvácení.

U probandky jsme dále vzhledem k rodinné anamnéze provedli i molekulárně-genetické testování trombofilních mutací, všechny testované varianty (Leidenská, protrombinová, MTHFR 677C>T) byly vyloučeny.

**Plán péče:**

Sledování na odborných pracovištích, jak zavedeno (Ústav chirurgie ruky, kardiologie).

Fyzioterapeutické a ortopedické vedení jako prevence kloubního postižení a rozvoje skoliózy.

V případě reprodukčních plánů je možné zvážit preimplantační diagnostiku.

---

*Pacient/ka odchází ve stabilizovaném stavu. Rodina byla poučena, rozumí. Telefonické konzultace jsou možné pouze po jednoznačné identifikaci volajícího*

**Diagnóza:**

Q796 Ehlersův-Danlosův syndrom

**Účet:** v: 28022, 09543

Identifikace pracoviště      ÚBLG FNM  
Odbornost                      208

Ošetřující lékař  
MUDr. Turnovec Marek

Tisk ze dne: 14.02.2020-16:21