

**Wielospecjalistyczna Przychodnia Lekarska FUM
Poradnia Genetyczna**

ul. M. Curie-Skłodowskiej 50-52, 50-369 Wrocław

rejestracja tel. 71-7841233 fax. 71-7841260

e-mail: poradniagenetyczna@fundacjaam.pl

10/1/3102301/01/2020/01

82800/2019

Nr kolejny
konsultacji

INFORMACJA DLA LEKARZA KIERUJĄCEGO/POZ:

Dane osobowe świadczeniobiorcy:

PIĄTEK

OSKAR

Nr PESEL: **10320901790**

Adres: **58-530 KOWARY, KARPACKA 3A**

Ostateczne rozpoznanie (wg ICD-10): **Q87**

ROZPOZNANIE: Ceroidolipofuscynozą neuronalną 7 uwarunkowaną złożonymi heterozygotycznymi mutacjami w obu allelach genu MFSD8 (in trans) (CLN7, OMIM 610951).

Opis udzielonego świadczenia (obejmuje wykonanie badania): **porada genetyczna + kompleksowe badanie genetyczne**
Wskazówki dla lekarza kierującego (1. w zakresie diagnostyki, 2. w zakresie farmakoterapii, 3. Inne)

Dane z wywiadu chorobowego:

Pod opieką Poradni Genetycznej znajduje się obecnie 9,5-letni Oskar z powodu z powodu zaburzeń rozwojowych.

Podsumowując wywiad chorobowy i rodzinny: Wywiad rodzinny jest nieobciążony. Wywiad prenatalny jest nieobciążony, mama dobrze czuła ruchy płodu. W okresie prenatalnym matka nie podaje, że była narażona na potencjalne czynniki teratogenne. Oskar urodzony jest z CI w 39hbd w stanie dobrym (10pkt Apgar), eutroficzny. Po urodzeniu u Oskara nie wykazano wad strukturalnych. Oskar dobrze rozwijał się do 4rż. Od 4rż u Oskara wystąpiły napady padaczkowe, trudne do leczenia (w sumie 10 leków, włącznie ze sterydami, obecnie olejek CBD bez innych leków). U Oskara nastąpił silny regres w rozwoju, obecnie Oskar nie siedzi samodzielnie, jest dzieckiem leżącym, nie mówi, nie widzi lub słabo widzi). W NMR mózgowia zaniki korowo-podkorowe. Słuch jest prawidłowy. Oskar był wielokrotnie hospitalizowany i konsultowany metabolicznie. Wykonano szereg badań dodatkowych w kierunku wrodzonych wad metabolizmu oraz szereg badań genetycznych. Wykluczono min CLN 1 i 2 i 3.

Oskar jest pod troskliwą opieką rodziców i wielu specjalistów.

Badanie fizykalne:

W badaniu fizykalnym stwierdza się: ciężkie zaburzenie rozwojowe, spastyczność kończyn, dziecko nie mówi, jest leżące, brak cech dysmorficznych twarzy-czaszki.

Badanie genetyczne:

W pierwszej kolejności u Oskara wykonano badanie molekularne NGS nierefundowane przez NFZ w wersji sekwencjonowania całokosmowego (WES). W badaniu WES wykazano dwa heterozygotyczne warianty w obu allelach w genie *MFSD8* (c.154G>A oraz c.831dupT) - vide wynik badania. Wynik badania został potwierdzony sekwencjonowaniem sangerowskim. Warianty nie opisano w literaturze. Algorytmy bioinformatyczne potwierdzają patogenność wykazanych wariantów (ponadto jeden z wariantów jest opisany w literaturze). Wykazano nosicielstwo jednej mutacji u ojca i matki probanta oraz u jego siostry.

Komentarz:

Podsumowując u Oskara z wiodących problemów klinicznych podkreśla się: znaczny regres rozwoju psychoruchowego, rozwoju społecznego i mowy od 4rż, ciężka padaczka, trudna do leczenia, spastyczność kończyn, zaniki korowo-podkorowe w mózgowiu. Biorąc pod uwagę całość obrazu chorobowego, u Oskara postawiono podejrzenie rzadkiego zespołu uwarunkowanego monogenowo - ceroidolipofuscynozy. Podjęto decyzję o wykonaniu badania WES.

W wykonanym badaniu NGS (sekwencjonowanie nowej generacji (sekwencjonowanie egzomowe, WES) wykazano obecność dwóch heterozygotycznych wariantów w genie *MFSD8* skojarzonym z zespołem genetycznym zwanym ceroidolipofuscynozą neuronalną 7 (OMIM 610951). Ceroidolipofuscynoza jest rzadką, heterogenną grupą chorób lizosomalnych (14 typów CLN) związanych z gromadzeniem się ceroidolipofuscyny, co jest powodem objawów neurodegeneracyjnych (zanikiem funkcji mózgu - zanik mózgu, zanikiem mowy, wzroku, chodu i brakiem napięcia osiowego ze spastycznością kończy, zahamowaniem rozwoju intelektualnego, ciężką padaczką). Objawy choroby są postępujące i nieodwracalne. Ponadto u pacjentów mogą występować: mioklonie, ataksja (u pacjentów chodzących), znaczna spastyczność mogąca powodować złamania kości. Choroba zaczyna się średnio w 5rż (między 2 a 7rż). Fenotyp Oskara, w obrębie opisywanych wyżej i występujących u niego objawów, niestety koresponduje z fenotypem pacjentów prezentowanych w literaturze z mutacjami w genie *MFSD8* o recesywnym mechanizmie

dziedziczenia.

Leczenie ceroidolipofuscynozy neuronalnej 7 (późnoniemowlęcej) związanego z zahamowaniem rozwoju i znacznym regresem w rozwoju ruchowym, mowy i społecznym uwarunkowanego recesywnymi mutacjami w obu allelach genu *MFSD8* polega na leczeniu objawów z poszczególnych narządów i układów, nie ma leczenia przyczynowego. Ponadto leczenie wymaga podejścia wielodyscyplinarnego. W leczeniu przeciwpadaczkowym powinno się unikać leków takich jak karbamazepina, fenytoina, lamotrigina. Niezbędne jest szeroka stała opieka neurologiczna, rehabilitacyjna, psychologiczna, neurologopedyczna. Choroba jest związana ze znaczną śmiertelnością przed uzyskaniem pełnoletniości, zaleca się opiekę paliatywną. W przyszłości leczenie może polegać na przeszczepie komórek macierzystych, enzymatycznej terapii zastępczej, terapii genowej lub immunoterapii.

Dziedziczenie choroby jest autosomalne recesywne. Rodzice Oskara są nosicielami jednej mutacji w genie *MFSD8*, ryzyko powtórzenia się wady u kolejnego dziecka wynosi 25%. Rodzice Oskara zostali poinformowani o historii naturalnej zidentyfikowanego zespołu uwarunkowanego mutacjami w genie *MFSD8*, o rokowaniu, postępowaniu oraz o możliwości wykonania diagnostyki prenatalnej i preimplantacyjnej w przypadku kolejnej ciąży matki dziecka. Przekazano także rodzicom pisemną informację w języku angielskim. Siostra Oskara jest zdrowym nosicielem choroby.

Oskar jest dzieckiem wymagającym intensywnej rehabilitacji i wielu konsultacji specjalistycznych oraz stałej troski i opieki. Rodzicom Oskara przysługuje zasiłek pielęgnacyjny i wszelkie świadczenia dedykowane dzieciom z niepełnosprawnością. Ponadto Oskar Piotrowska kwalifikuje się do objęcia opieką w ramach ustawy „Za Życiem”. Rodzice zostali poinformowani.

Wskazówki dla lekarza kierującego

Dziecko powinno zostać pod dalszą stałą opieką ogólnopediatryczną i wielospecjalistyczną.

Wskazane jest:

- ☐ opieka paliatywna
- ☐ stała opieka neurologiczna
- ☐ stała i wzmożona opieka rehabilitacyjna
- ☐ stała opieka psychologiczna
- ☐ stała opieka w Poradni Genetycznej.

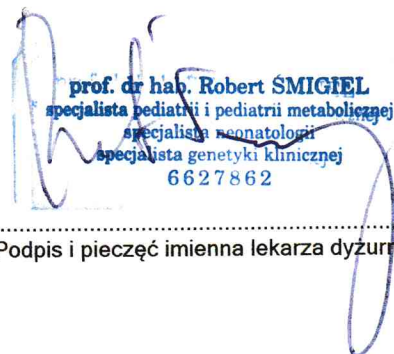
Matka dziecka powinna zostać skierowana do Poradni Genetycznej w każdej kolejnej ciąży w 8-10 tygodniu ciąży celem opracowania optymalnego schematu badań prenatalnych.

Wytyczne dotyczące dalszego postępowania medycznego:

1. wymaga dalszego leczenia w poradni.....
2. ~~nie wymaga aktualnie leczenia w poradni specjalistycznej.....~~
3. ~~wydano skierowanie na hospitalizację*~~

Wrocław, dnia 06.08.2020

.....
Pieczęć imienna i podpis lekarza specjalisty


prof. dr hab. Robert SMIGIEL
specjalista pediatrii i pediatrii metabolicznej
specjalista neonatologii
specjalista genetyki klinicznej
6627862

.....
Podpis i pieczęć imienna lekarza dyżurnego



Warszawski Uniwersytet Medyczny
ZAKŁAD GENETYKI MEDYCZNEJ
LABORATORIUM
ul. Pawińskiego 3c, 02-106 Warszawa
tel.: 22 572 06 06, faks: 22 572 06 96
<http://www.genetyka.wum.edu.pl>

SPRAWOZDANIE Z BADANIA LABORATORYJNEGO

Sekwencjonowanie całokosmowe metodą NGS na platformie Illumina HiSeq 1500

DANE PACJENTA

Imię i nazwisko: **OSKAR PIĄTEK**

Data urodzenia: **09-12-2010**

PESEL: **10320901790**

Płeć: **M**

Adres miejsca zamieszkania (lub oddział szpitalny): **ul. Karpacka 3a, 58-530 Kowary**

DANE JEDNOSTKI ZLECAJĄCEJ BADANIE

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
Katedra Genetyki, ul. Marcinkowskiego 1,
50-368 Wrocław

MIEJSCE PRZESŁANIA SPRAWOZDANIA Z BADANIA LUB DANE OSOBY UPOWAŻNIONEJ DO ODBIORU SPRAWOZDANIA

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
Katedra Genetyki, ul. Marcinkowskiego 1,
50-368 Wrocław

DANE LEKARZA ZLECAJĄCEGO BADANIE

Prof. dr hab. Robert Śmigiel
specjalista pediatrii, pediatrii
metabolicznej, neonatologii, genetyki
klinicznej
PWZL 5451443

INFORMACJE O MATERIALE BADANYM

Rodzaj badanego materiału: **DNA wyizolowany z krwi obwodowej**

Data pobrania materiału: **23-10-2019**

Data przyjęcia materiału: **30-10-2019**

Nr próbki: **R_5866**

Informacje dotyczące widocznych zmian właściwości próbki, które mogą mieć wpływ na wynik badania: **–**

POWÓD SKIEROWANIA

Poszukiwanie genetycznej przyczyny postępującej choroby neurodegeneracyjnej oraz padaczki

OPIS BADANIA

Rodzaj badania: **sekwencjonowanie eksomowe (WES) z użyciem zestawu TruSeq DNA Exome (Illumina).**

Nr identyfikacyjny badania:

Pokrycie próbki¹: **97 (ge20); 99 (ge10)**

Data i godzina wykonania badania: **30-07-2020 16:36**

WES_R_5866

Warianty wyłonione w wyniku analizy bioinformatycznej zakwalifikowane do weryfikacji i badań rodzinnych:

Zapis na poziomie cDNA	Zapis na poziomie białka	Gen	Sekwencja referencyjna	Pozycja chromosomowa Hg38	Częstość w bazie gnomAD v3 ²	Układ
c.154G>A	p.(Gly52Arg)	MFSD8	NM_152778.3	4:127957501-C>T	0	heterozygotyczny
c.831dupT	p.(Val278CysfsTer10)	MFSD8	NM_152778.3	4:127933016-C>CA	0.00006987	heterozygotyczny

Zapis genotypu według HGVS³: **NM_152778.3:c.[154G>A];[831dupT]**

Wytypowane warianty (ryc. 1) analizowano metodą głębokiego sekwencjonowania amplikonów (ADS)⁴ u probanta oraz jego rodziców i siostry (DNA wyizolowany z dostarczonych próbek krwi opisanych: „Magdalena Piątek” - matka, „Andrzej Piątek” – ojciec, „Anastazja Piątek” - siostra). U probanta potwierdzono występowanie badanych wariantów. Obecność wariantu c.154G>A w genie **MFSD8** została stwierdzona w układzie heterozygotycznym u ojca i siostry probanta, a wykluczona u matki. Obecność wariantu c.831dupT w genie **MFSD8** została stwierdzona w układzie heterozygotycznym u matki, a wykluczona u ojca i siostry probanta (ryc. 2).

LABORATORYJNA INTERPRETACJA WYNIKU

Badane warianty w genie **MFSD8** występują w układzie in trans – u probanta obserwujemy konfigurację złożonej heterozygoty. Wariant c.831dupT genu **MFSD8** jest uznany za patogeny/prawdopodobnie patogeny wg. bazy ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) i będący przyczyną ceroidolipofuscy노zy neuronalnej w autosomalnym recesywnym modelu dziedziczenia. Wariant c.154G>A genu **MFSD8** został opisany jako przyczyna ceroidolipofuscy노zy neuronalnej późnodziecięcej w autosomalnym recesywnym modelu dziedziczenia (PMID: 19177532).

Wniosek: Fenotyp występujący u probanta jest prawdopodobnie związany z wariantami in trans w genie MFSD8. Wskazana jest konsultacja lekarza genetyka klinicznego.

Podpis i pieczęć osoby wykonującej badanie

Podpis i pieczęć osoby
autoryzującej badanie

Podpis i pieczęć osoby
autoryzującej badanie

11849

dr n. med.
MAŁGORZATA RYDZANICZ

08710

dr hab. n. med. **AGNIESZKA ROLAK**
DIAGNOSTA LABORATORYJNY
specjalista laboratoryjnej
genetyki medycznej

08524

prof. dr hab. **RAFAŁ PŁOSKI**
DIAGNOSTA LABORATORYJNY
specjalista laboratoryjnej
genetyki medycznej

Na życzenie pacjenta może zostać udostępniona całość danych uzyskanych w trakcie przeprowadzonego badania całokomowego.

Sprawozdanie powinno być kopiowane i przekazywane w całości.

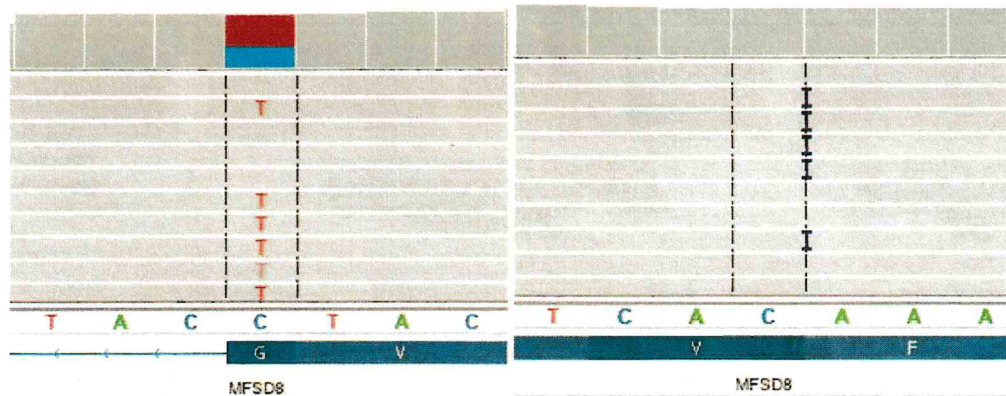
1. ge20 – procent sekwencji pokrytej minimum 20 razy; ge10 – procent sekwencji pokrytej minimum 10 razy

2. gnomAD browser (<http://gnomad.broadinstitute.org/>)

3. Nazewnictwo mutacji zgodne z wytycznymi Human Genome Variation Society, HGVS v15.11 (<http://varnomen.hgvs.org/>)

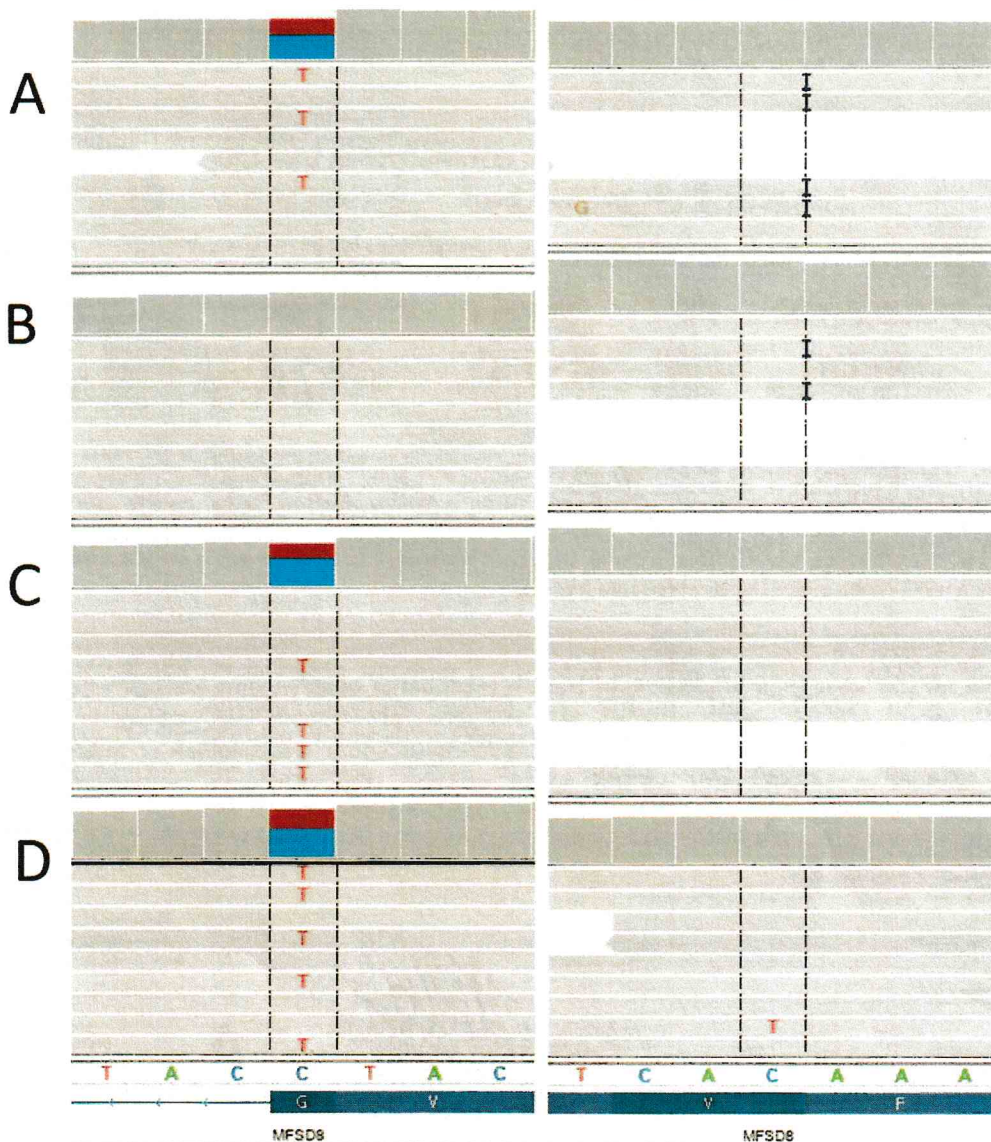
4. Głębokie sekwencjonowanie ampikonów produktu PCR z użyciem zestawu NEXTERA XT (Illumina) metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) na platformie Illumina HiSeq 1500

INFORMACJE DODATKOWE



proband - NM_152778.3:c.[154G>A];[831dupT]

Ryc. 1. Graficzna prezentacja wyniku WES w genie *MFSD8*.



A – probant; B – matka; C – ojciec; D – siostra

Ryc. 2. Graficzna prezentacja wyniku ADS wariantu w genie *MFSD8*.