

Kazuistika

Alagilluv syndrom

Alagillův syndrom je vysoce variabilní, autozomálně dominantní multisystémové onemocnění

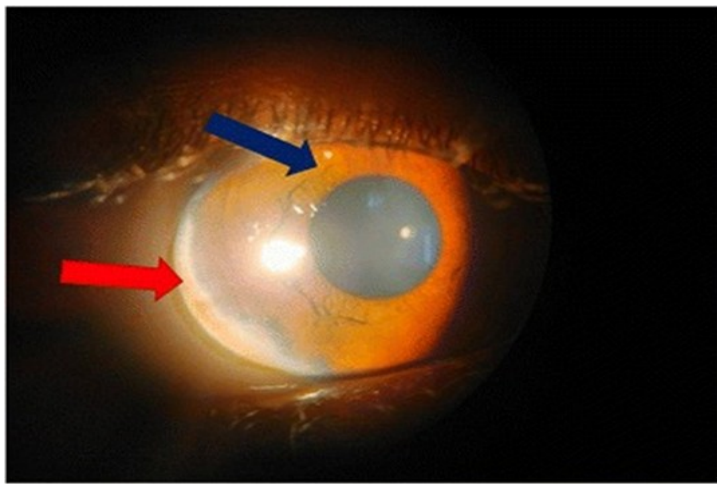
- **Alagillův syndrom 1**, ALGS1 (MIM#118450), který je způsoben mutací v genu *JAG1* na chromozomu 20p12, s incidencí 1:30 000 živě narozených dětí, 98% pacientů s ALGS
- **Alagillův syndrom 2**, ALGS2 (MIM#610205), který je spojen s mutací v *NOTCH2* genu na chromozomu 1p12 a představuje vzácnější formu postižení (1:70 000 živě narozených dětí), 1-2% pacientů s ALGS

Základním příznakem syndromu je redukce intrahepatálních žlučových cest v kombinaci s 5 diagnostickými znaky:

- **Cholestáza** (ikterus s konjugovanou hyperbilirubinémií, ↑ GGT, ↑ Chol, ↑ TGL, 10-20% pacientů s rychlou progresí jaterního postižení)
- **Vrozená srdeční vada** (nejčastěji periferní stenóza plícnice, Fallotova tetralogie, atrézie plícnice, defekt síňového nebo komorového septa)
- **Abnormality skeletu** (nejčastěji motýlovitý obratel, fúze obratlů, spina bifida occulta, hemivertebrá, anomálie 12.žeber)
- **Postižením oka** (nejčastěji embryotoxon posterior – prominence Schwalbeho prstence na rozhraní duhovky a rohovky)
- Charakteristický **vzhled obličeje** ve tvaru trojúhelníku s širokým čelem, hluboce posazenýma očima, hypertelorizmem, níže posazenýma ušima a delším cibulovitým nosem

ALGS-typická tvář

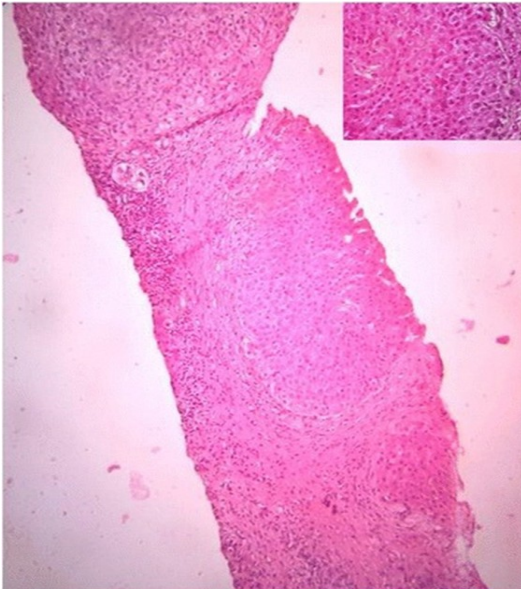




Motýlovitý obratel



- **Embryotoxon posterior**
- **Redukce intrahepatálních žlučových cest**



- K potvrzení diagnózy musí být **přítomny 3**
z uvedených 5 znaků

- Asi 39% pacientů trpí **postižením ledvin**, nejčastěji **renální dysplázií**
- **Růstová retardace**
- Insuficience **pankreatu** (40%)
- Hypotyreóza
- Opakované infekce
- Mentální retardace?, poruchy učení (delece 20p12)
- Alagillův syndrom je **geneticky heterogenní** postižení

- Fenotyp 4 probandů s ALGS1, jejichž postižení bylo potvrzeno molekulárně-genetickým vyšetřením
- Metoda: technika next generation sequencing (MiSeq, Illumina) s následným přímým sekvenováním PCR produktů na genetickém analyzátoru. Na úrovni genomové DNA sekvenována kódující oblast genu *JAG1* včetně exon/intronových hranic. Získané sekvence byly srovnány s referenčními sekvencemi genu *JAG1* NG_007496.1 a NM_000214.2. Analýza nalezených variant byla provedena na základě referenční databáze (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>).

Fenotyp pacientů s ALGS1

Pac.	Věk dg.	Atypický obličej	Cholestáza	Jaterní biopsie	Vrozená srdeční vada	Postižení oka	Abnormity skeletu	Postižení ledvin	Dg./jiné
1	16 měsíců	ano	ano, laboratorně	paucita intrahepatálních žlučvodů	lehká stenóza obou větví plícnice	v normě	motýlovitý obratel Th4	v normě	
2	6 let	ano	ano, laboratorně	paucita intrahepatálních žlučvodů	bilat. periferní stenóza plícnice nevýznamná	v normě	nevyšetřen	v normě	
3	7 měsíců	ano	ano, laboratorně	paucita intrahepatálních žlučvodů	periferní stenóza plícnice vlevo	v normě	ne	ren arcuatus	agresivita
4	3 měsíce	ano	ano, laboratorně	paucita intrahepatálních žlučvodů	periferní stenóza plícnice vlevo	embryotoxon vlevo	hypoplazie 12. žeber	cysty	prolongovaný ikterus, růstová retardace, hypotyreóza, infekce

Výsledky molekulárně-genetického vyšetření JAG1 genu

Pacient	zjištěné sekvenční varianty DNA
1	gen JAG1 (NM_000214.2):c.3189dupG v heterozygotním stavu dosud nepopsaná mutace, duplikace
2	gen JAG1(NM_000214.2): c.2039delG v heterozygotním stavu dosud nepopsaná mutace, delece
3	gen JAG1 (NM_000214.2):c.1913delG v heterozygotním stavu dosud nepopsaná mutace, delece
4	gen JAG1 (NM_000214.2):c.2230C>T p.(Arg744Ter) v heterozygotním stavu popsaná substituce, vznik "de novo"

Family screening

- Matka probanda č.2 sledována na gastroenterologii pro blíže neobjasněnou hepatitidu
- Molekulárně - genetickým vyšetřením zjištěna také dg.ALGS1
- Při kardiologickém vyšetření nález insuficience aortální chlopně
- Další sourozenec - molekulárně-geneticky ALGS1 vyloučen
- **Význam:** stanovení diagnózy a genetické poradenství v rodině

- Péče o tyto pacienty je **multidisciplinární**
- Zahrnuje pediatra, hepatologa, kardiologa, oftalmologa, nefrologa, endokrinologa, nutričního terapeuta, rentgenologa, genetické pracoviště a v některých případech transplantační tým
- Molekulárně-genetické vyšetření **x** klasický skórovací systém
- Molekulárně - genetické vyšetření má význam u nejasných případů