

Thanatoforické dysplázie (OMIM 187600)

Thanatoforická dysplázie je těžká skeletální dysplázie, charakterizovaná výrazným zkrácením končetin, krátkými žebry, úzkým hrudníkem, makrocefalií, obličejovou dysmorfii. U typu I jsou dále přítomny ohnuté femury, u typu II, někdy i u typu I hlava tvaru trojlístku. Onemocnění je obvykle perinatálně letální, příčinou smrti je respirační insuficience.

Thanatoforická dysplázie je autosomálně dominantně dědičná, má 100% penetranci. Vzniká v důsledku *de novo* mutací. Je nejčastější letální skeletální dysplázií.

Molekulárně genetickou příčinou thanatoforické dysplázie jsou patogenní varianty v exonech 7, 10, 15 a 19 genu *FGFR3*: c.742C>T p.(Arg248Cys), c.746C>G p.(Ser249Cys), c.1108G>T p.(Gly370Cys), c.1111A>T p.(Ser371Cys), c.1118A>G p.(Tyr373Cys), c.1948A>G p.(Lys650Glu), c.1949A>T p.(Lys650Met) a různé patogenní varianty terminačního kodonu, např. c.2420G>T p.* 807Leuext*101. Některá z uvedených variant je přítomna u cca 99 % případů thanatoforické dysplázie.

Molekulárně genetickým vyšetřením thanatoforické dysplázie pomocí sekvenování exonů 7, 10, 15 a 19 genu *FGFR3* je zjišťována přítomnost kterékoli z výše uvedených patogenních variant v genomové DNA probanda. Průkaz jedné z uvedených patogenních variant potvrdí diagnózu thanatoforické dysplázie na molekulární úrovni.

Vyšetření je indikováno pouze lékařským genetikem.

Indikační kritéria

Prenatální vyšetření pro susp. thanatoforickou dysplázi (ultrazvukový nález disproporčního zkrácení končetin, makrocefalie a úzkého hrudníku u plodu) - statim

Diagnostický test u novorozence s podezřením na thanatoforickou dysplázi (s disproporčním zkrácením končetin, makrocefalií, typickou obličejovou dysmorfii a úzkým hrudníkem) - statim

Vyšetření DNA plodu po ukončení gravidity pro susp. thanatoforickou dysplázi

Poznámka: vyšetření zdravých rodičů není odůvodněno. Vyšetření plodu v následující graviditě je možné pro hypotetickou možnost germinálního mozaicismu, tento však dosud nebyl u thanatoforické dysplázie prokázán.

Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Molekulárně genetické vyšetření thanatoforické dysplázie metodou sekvenace exonů 7, 10, 15 a 19 genu <i>FGFR3</i> sekvenováním dle Sangera, metoda v rozsahu akreditace	sekvenování exonů 7, 10, 15 a 19 genu <i>FGFR3</i> k průkazu výše uvedených patogenních variant Ref.Sequence: GenBank NM_000142.5

Doby odezvy vzorků (STATIM pouze v odůvodněných případech)

Metoda	Doba odezvy (pracovní dny):	
	Běžně	Statim
Molekulárně genetické vyšetření thanatoforické dysplázie metodou sekvenace exonů 7, 10, 15 a 19 genu <i>FGFR3</i> sekvenováním dle Sangera, metoda v rozsahu akreditace	30	10

Kontaktní informace

Oddělení lékařské molekulární genetiky

4. patro, G

ÚBLG 2. LF UK a FN Motol,

V úvalu 84/1, Praha 5, 150 06

Centrální příjem vzorků:

Po–Pá

7:30 až 14:30 h

Požadavky na vzorek

Krev: plod a novorozenec 1 ml

Kultivované buňky plodové vody nebo choriové klky: 20 mg

Izolovaná DNA: koncentrace 50–300 ng/μl a více v množství 20–30 μl

Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku. DNA plodu značit jednoznačně jako DNA plodu

Odkazy

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1366/>

<https://www.omim.org/entry/187600>

Transport vzorku musí respektovat maximální dobu stability vzorku - viz Laboratorní příručka ÚBLG. Transport vzorku poštou musí vyhovět požadavkům České pošty.