

Fokálna faciálna dermálna dysplázia typ III: zriedkavá kazuistika zo Slovenska



gyncare

Horváth M.^{1,2}, Krištínová D.^{1,2}, Demová K.⁴, Róžová I.^{1,2}, Tomková E.^{1,3}, Tóthová K.¹

1 Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a.s., Bratislava

2 Ambulancia lekárskej genetiky, Gyncare, a.s., Bratislava

3 Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

4 Neonatologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou Nové Zámky

Úvod

Fokálna faciálna dermálna dysplázia (FFDD) patrí do skupiny zriedkavých vrodených porúch, ktoré sú klasifikované ako ektodermálne dysplázie. Tieto ochorenia spôsobujú abnormálny vývoj tvárových štruktúr, vrátane kože, vlasov a nechto. V závislosti od lokalizácie a typu kožných lézií sú známe štyri podtypy FFDD (typy I–IV). FFDD typ III (Setleisov syndróm, OMIM:227260, ORPHA:1807), sa vyznačuje výskytom typicky lokalizovaných jazvovitých alebo atrofických lézií bitemporálne alebo preaurikulárne. Súčasne sa môžu vyskytovať aj ďalšie tvárové abnormality, ako napríklad chýbajúce riasy na dolných viečkach, nízka vlasová línia, epikanty, ako aj iné systémové prejavy vrátane oneskoreného rastu a psychomotorického vývoja.

FFDD typ III je typicky autozomálne recesívne ochorenie spôsobené bialelickými patogénnymi variantmi v géne *TWIST2*, ktorý kóduje kľúčový inhibičný transkripčný faktor pre dermálny vývin v kraniofaciálnej oblasti. Okrem toho sa popisujú aj prípady s rovnakým charakteristickým klinickým obrazom, u ktorých sa mutácie v géne *TWIST2* nepotvrdili. U týchto pacientov boli identifikované duplikácie či triplikácie v chromozómovej oblasti 1p36.23–p36.21.



Obr. č. 1. a Obr. č. 2: Proband v novorodeneckom období.



Obr. č. 3.: Proband (1,5 roka).

Obr. č. 4.: Starší brat probanda (4 roky).

fyziologický mužský karyotyp, 46,XY

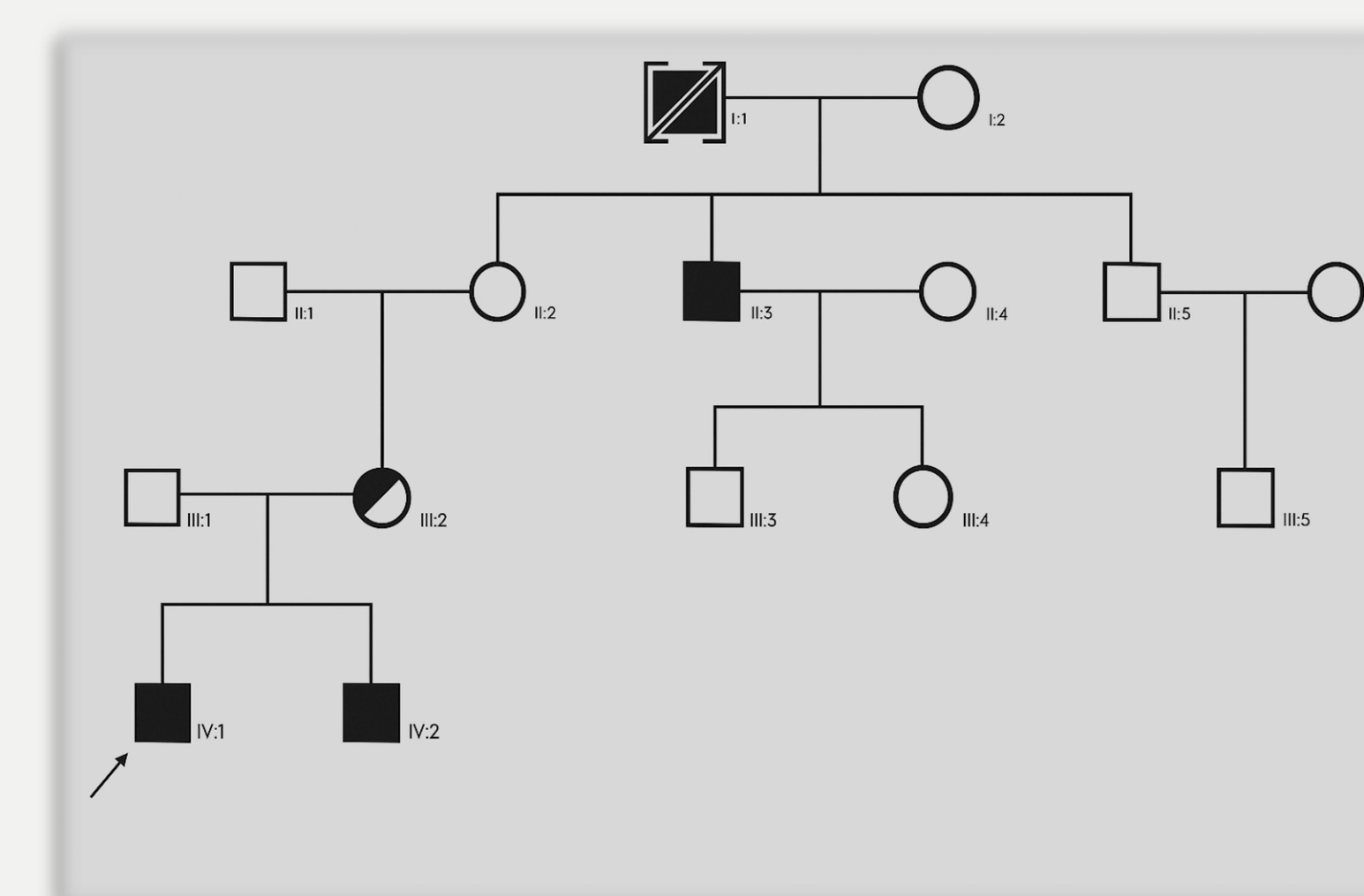
WES: neprítomný patogénny alebo pravdepodobne patogénny variant v géne *TWIST2*

celogenómová analýza (Genome Screen) s nálezom mikroduplikácie 1p36.22 veľkosti 1,86 Mb

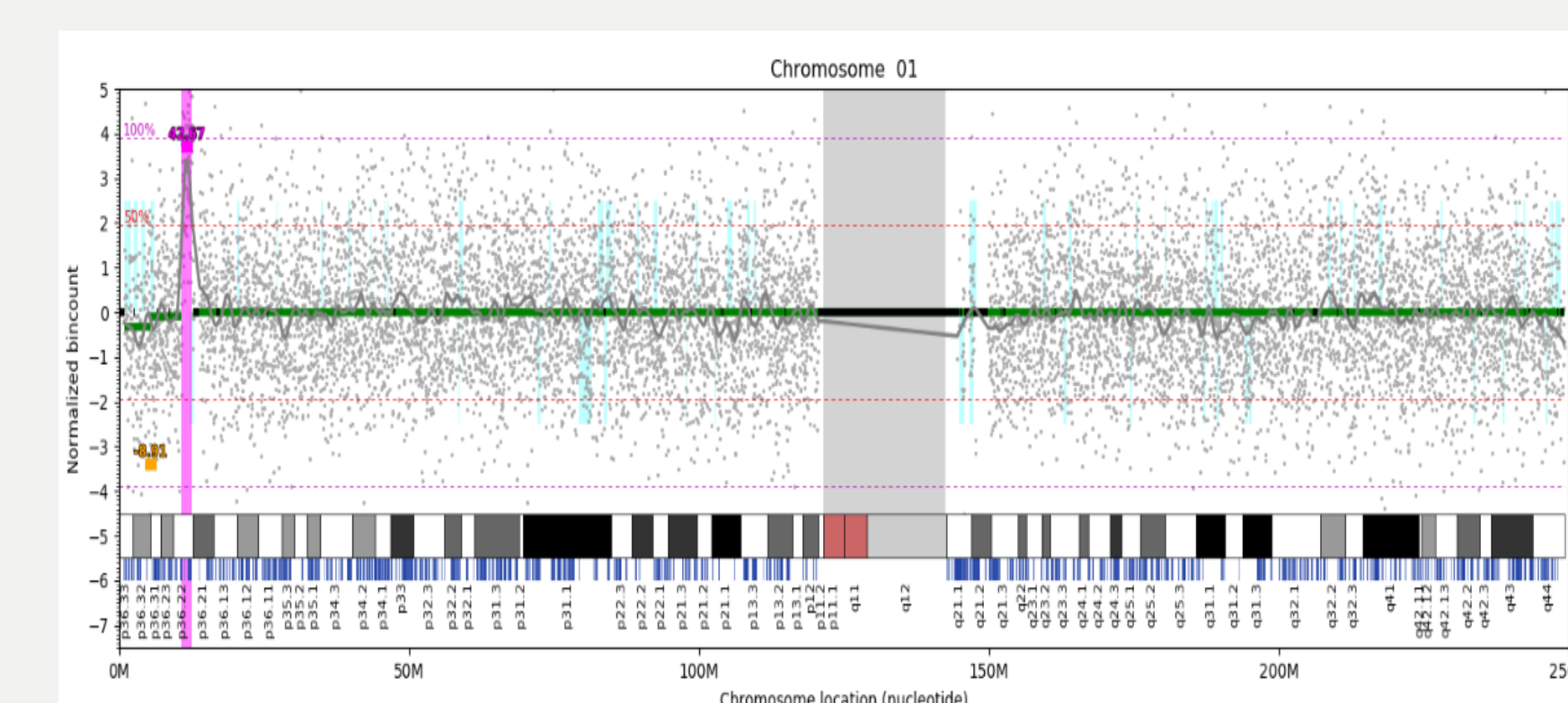
segregačná analýza

asymptomatická matka oligosymptomatický brat
mikroduplikácia 1p36.22 mikroduplikácia 1p36.22

maternálny pôvod genetického nálezu



Obr. č. 5: Rodokmeň probanda.



Obr. č. 6: Celogenómová analýza (Genome Screen), duplikácia 1p36.22.

Výsledky a diskusia

Predkladáme kazuistiku rodiny, v ktorej bol na základe typického fenotypu fokálnej faciálnej dermálnej dysplázie a genetického nálezu potvrdený Setleisov syndróm (FFDD typ III).

Vzhľadom na špecifický dermatologický nález a pozitívnu rodinnú anamnézu sme u probanda v prvom kroku indikovali molekulovo-genetické vyšetrenie metódou celoexómového sekvenovania. Vyšetrením sme nezistili variant, ktorý by bol potenciálne kauzálny k fenotypovým prejavom probanda. Týmto vyšetrením sme zároveň vylúčili kauzálny variant v géne *TWIST2*, ktorý sa popisuje v súvislosti s ochorením FFDD typ III.

Vzhľadom na negatívny výsledok analýzy sme pokračovali celogenómovou analýzou s nízkym pokrytím (Genome Screen), ktorá u probanda preukázala prítomnosť mikroduplikácie chromozómovej oblasti 1p36.22 s veľkosťou 1,86 Mb zasahujúcou 38 génov. Segregačná analýza u rodinných príslušníkov potvrdila, že proband aj jeho starší brat s oligosymptomatickými prejavmi, zdedili duplikáciu 1p36.22 od matky. U matky nie sú prítomné dermatologické ani iné klinické prejavy ochorenia.

Naše zistenia podporujú hypotézu o autozómovo dominantnom spôsobe dedičnosti s neúplnou penetranciou v prípadoch Setleisovho syndrómu, ktoré sú spôsobené duplikáciou uvedenej oblasti. Na základe dostupných výsledkov analýz a aktuálnych poznatkov odbornej literatúry preto považujeme duplikáciu 1p36.22 za kauzálnu príčinu fenotypu probanda a jeho brata. Tento nález koreluje s publikovanými prípadmi, u ktorých sa duplikácia alebo triplikácia danej oblasti spája s klinickými prejavmi FFDD typ III.

Záver

Inhibičný transkripčný faktor *TWIST2* reguluje expresiu neznámeho počtu génov lokalizovaných v chromozómovej oblasti 1p36.23–p36.21. Duplikácia alebo triplikácia tejto oblasti vedie k zmene regulácie génovej expresie (zvýšeniu génovej dávky), k prekonaniu inhibičného efektu transkripčného faktora *TWIST2* a k následnej deregulácii vývojových procesov.

Celosvetovo bolo zdokumentovaných iba niekoľko desiatok pacientov so Setleisovým syndrómom. Patogenéza je komplexná a zahŕňa interakcie medzi génmi regulujúcimi migráciu buniek neurálnej lišty ako aj zmeny v signalizácii kľúčových vývojových dráh.

Na lepšie pochopenie mechanizmu vzniku ochorenia sú potrebné ďalšie podrobnejšie molekulové a funkčné štúdie zamerané na gény v chromozómovej oblasti 1p36.22.

Literatúra

1. Cao Q. et al. Focal facial dermal dysplasias type III: Two families with Setleis syndrome in China. *J Dermatol.* 2022, 49(10):1057-1061. doi: 10.1111/1346-8138.16488.
2. Lee B. H. et al. Setleis syndrome due to inheritance of the 1p36.22p36.21 duplication: evidence for lack of penetrance. *J Hum Genet.* 2015, 60(11):717-22. doi: 10.1038/jhg.2015.103.
3. Lee B. H. et al. The focal facial dermal dysplasias: phenotypic spectrum and molecular genetic heterogeneity. *J Med Genet.* 2017, 54(9):585-590. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104561.
4. Oh R. Y. et al. De novo triplication at 1p36.23p36.22 further refines the dosage sensitive region of overlap in Setleis syndrome (focal facial dermal dysplasia type III). *Am J Med Genet A.* 2023, 191(6):1607-1613. doi: 10.1002/ajmg.a.63175.