

WYNIK ANALIZY DNA

NAZWISKO I IMIĘ PACJENTA		ADRES	
PŁEĆ Kobieta	PESEL	DATA URODZENIA	POCHODZENIE ETNICZNE
NUMER ZLECENIA 2601706644499	LEKARZ ZLECAJĄCY	JEDNOSTKA ZLECAJĄCA	
RODZAJ MATERIAŁU Wymaz z policzka	DATA POBRANIA	DATA OTRZYMANIA 02.02.2026, 00:00	DATA WYDANIA 06.03.2026, 18:00

WYNIK NIEPRAWIDŁOWY

Wykryto wariant patogenny lub potencjalnie patogenny, powiązany z objawami klinicznymi

Wskazanie do wykonania badania/dane kliniczne Pacjenta: Hiperkalcemia PTH-zależna i hipofosfatemia. Podejrzenie zes. genet. z uwagi na hipofosfatemię stwierdzoną u matki (krzywice hipofosfatemiczne lub inne dysplazje). Podejrzenie NSHPT lub innych form nadczynności przytarczyc uwarunkowanych genetycznie. 24-letnia kobieta z obecnymi od urodzenia ciężkimi zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej przebiegającymi z dysmorfią obejmującą niskorostłość oraz skrócenie proksymalnych części kończyn z ograniczeniem ruchomości w stawach biodrowych i kolanowych. Od 5. doby po urodzeniu stale obecna hiperkalcemia (obecnie stężenia >3 mmol/L), hipofosfatemia (w tym krytycznie niskie wartości) oraz podwyższone stężenie PTH. Wykluczono genet. uwarun. chondrodysplazję (Warsaw Genomics). Obniżona gęstość miner. kości w odcinku dystalnym kości promieniowej. Ponadto względna hipokaliuria (prawidłowe wydalanie wapnia przy wysokiej kalcemii) i względna hiperfosfaturia (prawidłowe wydalanie fosforanów przy krytycznie niskiej fosfatemii). Stan po licznych operacjach ortopedycznych kończyn dolnych, choroba zwyrodnieniowa wielostawowa mimo młodego wieku. U matki hipofosfatemia i hipokalcemia w trakcie ciąży, poza tym również dysmorfia i niski wzrost (brak dokumentacji). Ostatnio u pacjentki epizody hipokaliemii.

Zlecono analizę wybranych genów: Badanie całoeksomowe jednej osoby (WES 1, bez potwierdzenia wariantów u rodziców metodą Sanger)

Metoda badania: NGS (Next Generation Sequencing)

Opis wyniku badania i interpretacja kliniczna:

W badaniu zidentyfikowano **wariant patogenny** w 1 allelu (kopii) genu **CASR**. Gen **CASR** koduje receptor wapniowoczuły (CaSR), obecny przede wszystkim w komórkach przytarczyc i kanalika nerkowego, odpowiedzialny za utrzymanie homeostazy wapniowej (poprzez modulację wydzielania parathormonu (PTH) w odpowiedzi na zmiany stężenia wapnia zewnątrzkomórkowego). Inaktywujące mutacje genu **CASR** powodują **rodzinną hiperkalcemię hipokaliuryczną** (FHH1, OMIM #145980) oraz noworodkową ciężką nadczynność przytarczyc (NSHPT, OMIM #239200), dziedziczone w sposób **autosomalny dominujący**.

Zidentyfikowany wariant p.Arg185Gln jest zmianą patogenną opisywaną zarówno w postaci FHH u heterozygotycznych nosicieli, jak i w pełnoobjawowym NSHPT u noworodków heterozygotycznych; może on wystąpić *de novo* lub być odziedziczony od rodzica. Obraz kliniczny Pacjentki - hiperkalcemia obecna od pierwszych dni życia, podwyższone PTH, względna hipokaliuria przy wysokim stężeniu wapnia w surowicy - jest w pełni zgodny z rozpoznaniem CASR-zależnego zaburzenia homeostazy wapniowo-fosforanowej. Wariant p.Arg185Gln jest sklasyfikowany jako patogenny nie tylko przez algorytmy Warsaw Genomics, ale również w ClinVar. Wykryta zmiana wyjaśnia komponent hiperkalcemiczny i podwyższone PTH w obrazie klinicznym Pacjentki.

Dodatkowo, w badaniu zidentyfikowano **wariant patogenny** w 1 allelu (kopii) genu **PHEX**. Gen **PHEX** koduje endopeptydazę regulującą gospodarkę fosforanową, białko obecne głównie w osteoblastach i odontoblastach kości i zębów. Inaktywujące mutacje genu **PHEX** prowadzą do wzrostu stężenia krążącego FGF-23, który poprzez działanie na kanaliki proksymalne nerki zmniejsza reabsorpcję fosforanów, upośledzając jednocześnie metabolizm witaminy D i wchłanianie fosforanów i wapnia z jelit, co prowadzi do nieprawidłowej mineralizacji kości. Klinicznie rozpoznajemy **hipofosfatemiczną krzywicę sprzężoną z chromosomem X** (XLH, OMIM #307800), która jest dziedziczona w sposób **dominujący sprzężony z chromosomem X**. Heterozygotyczna kobieta jest podobnie dotknięta chorobą co hemizygotyczny mężczyzna; objawy obejmują deformacje kończyn dolnych, niskorosłość, osteomalację, entezopatie, bóle stawów, upośledzenie ruchomości oraz zaawansowaną chorobę zwyrodnieniową stawów.

Wariant jest sklasyfikowany jako patogenny nie tylko przez algorytmy Warsaw Genomics, ale również w ClinVar. Obraz kliniczny Pacjentki - hipofosfatemia z hiperfosfaturią, niskorosłość, skrócenie proksymalnych części kończyn dolnych z ograniczeniem ruchomości, liczne operacje ortopedyczne oraz przedwczesna choroba zwyrodnieniowa wielostawowa - jest zgodny z rozpoznaniem XLH. **Wykryte warianty w genach CASR i PHEX łącznie tłumaczą złożony, klinicznie i biochemicznie, fenotyp Pacjentki.**

W badaniu zidentyfikowano również wariant patogenny w 1 allelu (kopii) genu **CUBN**. Gen **CUBN** koduje kubilinę, receptor wieloligandowy odpowiedzialny za jelitowe wchłanianie witaminy B12 oraz kanalikową reabsorpcję białek drobnocząsteczkowych w nerce. Warianty bialleliczne genu **CUBN** powodują zespół Imerslund-Gräsbecka (IGS1, OMIM #261100), dziedziczony w sposób **autosomalny recesywny**, charakteryzujący się niedokrwistością megaloblastyczną z niedoboru witaminy B12, łagodną białkomoczem i prawidłową funkcją nerek. Wykryty wariant jest w układzie heterozygotycznym, co w kontekście choroby o dziedziczeniu autosomalnym recesywnym oznacza nosicielstwo i nie wyjaśnia obrazu klinicznego Pacjentki. Zmiana ta nie ma znaczenia dla aktualnej diagnostyki, niemniej w kontekście epizodów hipokaliemii zalecane jest oznaczenie stężenia witaminy B12 oraz ocena dobowej utraty białka w moczu w kierunku subklinicznej tubulopatii.

W badaniu zidentyfikowano również wariant patogenny w 1 allelu (kopii) genu **KIAA0586**, którego zaburzenia prowadzą do **autosomalnie recesywnego** zespołu Jouberta. Zmiana oznacza nosicielstwo i nie ma znaczenia dla aktualnej diagnostyki.

W trosce o najwyższą jakość diagnostyki, proces klasyfikacji wykrytych wariantów genetycznych został przeprowadzony z wykorzystaniem unikatowej bazy danych Warsaw Genomics, zawierającej informacje genomowe od niemal 100 000 osób z polskiej populacji. Uwzględnienie lokalnej specyfiki genetycznej – w tym charakterystycznych dla naszego regionu wariantów założycielskich oraz dokładnej częstości populacyjnej zmian – pozwala na znacznie dokładniejszą interpretację wyników niż w przypadku opierania się wyłącznie na referencyjnych bazach globalnych.

● ● Rekomendacje

Zaleca się konsultację z lekarzem genetykiem. Niniejszy wynik nie zastępuje porady lekarskiej. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka obecność wariantu należy potwierdzić w badaniu drugiej, niezależnej próbki (kolejnego pobrania materiału). Zaleca się przebadanie członków rodziny.

● ● Warianty zidentyfikowane w badaniu:

GEN	WARIANT	LOKALIZACJA	HGVS.P	ZYG.	MAF PL	DBSNP/CLINVAR	KLASYFIKACJA
CASR	NM_000388.4:c.554G>A	ekson_4/7	p.Arg185Gln	Heterozygota	0.0000	rs104893689;8314	Patogenny
PHEX	NM_000444.6:c.254G>A	ekson_3/22	p.Cys85Tyr	Heterozygota	0.0000	rs137853269;10817	Patogenny
CUBN	NM_001081.4:c.10462C>T	ekson_65/67	p.Arg3488*	Heterozygota	0.0000	rs201426128;1074937	Patogenny
KIAA0586	NM_001329943.3:c.392del	ekson_5/34	p.Arg143fs	Heterozygota	0.00617	rs534542684;204593	Patogenny

• **Informacje na temat metody badania:**

Badanie genów obejmowało analizę sekwencji kodujących eksonów (wraz z 10-20 nukleotydowymi flankami intronowymi). Sekwencję wzbogaconych obszarów DNA odczytano na sekwenatorze NovaSeqX (Illumina) przy długości odczytu 2x101 nukleotydów. Warianty genetyczne identyfikowano wykorzystując Burrows-Wheeler Aligner. Każdorazowo do analizy NGS dołączana jest próbka kontrolna pozwalająca na dokładne określenie swoistości i czułości wykonanego eksperymentu. Średnia głębokość pokrycia sekwencji wyniosła **128.8**, przy czym **99.5%** sekwencji genów została odczytana minimum **20x**.

Nie stwierdzono widocznych zmian właściwości ani uszkodzeń próbki, które mogłyby mieć wpływ na wynik badania genetycznego.


• **Informacja na temat klasyfikacji wariantów:**

Zidentyfikowane warianty genetyczne klasyfikowano jako zmiany „łagodne”, „potencjalnie łagodne”, „o nieznannej patogenności”, „potencjalnie patogeniczne” i „patogeniczne” w oparciu o wytyczne opracowane przez American College of Medical Genetics and Genomics i American Association for Molecular Pathology (S. Richards, Genet Med. 2015 May; 17(5):405-24). W niniejszym badaniu raportujemy zmiany „patogeniczne” oraz „potencjalnie patogeniczne”.

Wynik badania genetycznego uznaje się za prawidłowy, jeśli nie zidentyfikowano wariantów patogenicznych lub potencjalnie patogenicznych (klasy 4 i 5 wg. ACMG/AMP) w analizowanych genach. Wynik jest nieprawidłowy, gdy zidentyfikowano wariant patogeniczny lub potencjalnie patogeniczny, który może mieć kliniczne znaczenie dla postawionej diagnozy. Wynik jest niejednoznaczny, gdy zidentyfikowano wariant o nieznannej patogenności (klasa 3 wg. ACMG/AMP), który wymaga dalszej diagnostyki lub ponownej oceny klinicznej.


• **Ograniczenia metody:**

Wykonane analizy nie są przeznaczone do wykrywania pewnych typów zmian genomowych jak translokacje, inwersje, mutacje dynamiczne, zmian w regionach regulatorowych czy intronowych. Nie ma możliwości wykluczenia obecności mutacji w genach i rejonach innych niż objęte niniejszym badaniem, a także zmian liczby kopii genu. Z uwagi na fakt, że NGS nie jest metodą referencyjną do analiz rozległych insercji i delecji, w celu wykluczenia tego typu zmian zaleca się wykonanie analizy metodami dedykowanymi np. MLPA czy aCGH.

Badanie wykonała:

mgr **JAGODA OSSOWSKA**
Jagoda Ossowska
DIAGNOSTA LABORATORYJNY

mgr Jagoda Ossowska, diagnosta laboratoryjny, PWZ 20583

Badanie autoryzował:


prof. dr hab. n. med. **Janusz Limon**
DIAGNOSTA LABORATORYJNY
specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej

Prof. dr hab. med. Janusz Limon, specjalista genetyki klinicznej, diagnosta laboratoryjny, specjalista laboratoryjnej genetyki medycznej PWZ 9395

Interpretacja medyczna:


Prof. dr hab. med. **Krystian Jażdżewski**
specjalista chorób wewnętrznych
endokrynolog
1651512

Prof. dr hab. med. Krystian Jażdżewski, specjalista chorób wewnętrznych, endokrynolog, PWZ 1651512