

Vzácná onemocnění jsou rozmanitou skupinou většinou dědičných chorob s velmi nízkou prevalencí v populaci, menší než 1/2,000 osob. Identifikace nových genetických variant spojených s těmito specifickými onemocněními je důležitá pro přesnou a účinnou diagnostiku a terapii. K identifikaci genetických variant používáme různé laboratorní metody včetně necílených metod jako aCGH a masivní paralelní sekvenaci panelů genů, exomu či celého genomu. Získaná data obsahují i množství benigních nálezů, které není snadné odlišit. Za účelem upřesnění filtrace variant dle klinických příznaků pacienta byla vytvořena terminologie Human Phenotype Ontology. Jedná se o strukturovanou ontologii jednotlivých fenotypových znaků, jejíž použití zvyšuje záchytnost u genetických metod. Tato rozsáhlá terminologie byla přeložena do českého jazyka a je připravena k použití. Zároveň uvádíme pět kazuistik, u kterých byli termíny Human Phenotype Ontology použity k úspěšnému nálezu kauzální varianty.

První pacienti jsou monozygotní dvojčata s Zimmermann-Laband syndromem a s heterozygotní patogenní variantou c.1606G>A p.(Ala536Thr) genu *KCNN3*. Zajímavostí je jejich překvapivě mírný fenotyp, zejména absence gingivální fibromatózy. Druhou kazuistikou je pacientka s lokalizovanou neurofibromatózou v mozaice na rameni, u které byla v neurofibromu prokázána heterozygotní patogenní varianta c.7549C>T, p.(Arg2517*) genu *NFI* u 13 % čtení. Dále jsme pomocí MLPA detekovali snížení výšek „hrotů“ odpovídajících exonům 3, 5, 6, 7, 9, 11, 15, 16, 21, 23, 24, 25 a 56 genu *NFI*. Tyto varianty nebyly nalezeny v buňkách sliznice ani periferní krvi. Následuje skupina pacientů s ektodermální dysplazií, u kterých byli detekovány patogenní varianty v genech *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *TP63* a *WNT10A*. Tato kazuistika podtrhuje důležitost mezioborové spolupráce se stomatology. Čtvrtý případ je heterozygotní varianta c.448G>A p.Glu150Lys genu *TBC1D24* u otce i syna s autosomálně dominantní poruchou sluchu, druhým koincidentálním nálezem je složená heterozygotní konstituce pro dvě varianty v genu *STRC* u mladšího z pacientů, která může být second hit variantou u tohoto pacienta. Poslední je mladá pacientka s Crohnovou nemocí, u které byly nalezeny dvě varianty c.3646C>T; p.Arg1216Trp, a c.3391G>A; p.Ala1131Thr genu *DUOX2*, jejichž patogenetický potenciál byl podložen funkční studií. Tyto kazuistiky potvrzují nezastupitelné místo tzv. necílené laboratorní diagnostiky v moderní genetice.

Klíčová slova: vzácná onemocnění, masivně paralelní sekvenování, Zimmermann-Laband syndrom, neurofibromatóza, ektodermální dysplázie, dědičná hluchota, Crohnova nemoc