

Gilbertov syndróm

Gilbertov syndróm (GS) je autozomálne recesívne dedičné ochorenie, charakterizované chronickou benígnou nekonjugovanou hyperbilirubinémiou s prejavmi icteru („juvenilná žltáčka“), bez prítomnosti bilirubínu v moči, bez hyperhemolýzy a iných postihnutí pečene. GS je taktiež zodpovedný za neočakávanú toxicitu xenobiôtík. Incidencia tohto ochorenia u kaukazskej populácie je 9-13%.

GS je asociovaný s mutáciami v géne *UGT1A1*, ktorý sa nachádza na dlhom ramene chromozómu 2 v oblasti q37. Obsahuje 5 exónov a jeho veľkosť je 218 kb. Mutácie v *UGT1A1* spôsobujú zníženú aktivitu enzýmu UDP-glukuronyltransferázy, ktorý je zodpovedný za glukuronidáciu rôznych komponentov, ako napríklad bilirubínu, hormónov, steroidov, xenobiôtík (irinotecan).

Vyšetrované mutácie v *UGT1A1* géne

U kaukazskej populácie GS najčastejšie spôsobuje mutácia v promótoře génu, konkrétne inzercia sekvencie TA v TATA boxe. Normálny, tzv. *wild type* promótor obsahuje 6TA repetitívnych sekvencií - A(TA)₆TAA (alela *UGT1A1**1). Výskyt mutovanej alely A(TA)₇TAA - (nazývanej aj *UGT1A1**28) znižuje expresiu génu. Ak je táto alela prítomná v homozygotnom stave, ide o Gilbertov syndróm, kedy je aktivita enzýmu *UGT1* znížená až na 30%.

Možné výstupy analýzy :

6TA/6TA (*1/*1)nemutovaný homozygot (wild type)

6TA/7TA (*1/*28)..... heterozygot

7TA/7TA (*28/*28).....mutovaný homozygot

V európskej populácii je pomer medzi jednotlivými genotypmi A(TA)₆TAA/A(TA)₆TAA :

A(TA)₆TAA/A(TA)₇TAA : A(TA)₇TAA/A(TA)₇TAA približne 45:45:10.

Klinický význam vyšetrenia

Molekulová analýza GS je vhodná napríklad pri zisťovaní príčiny hyperbilirubinémie, na objasnenie prolongovaného novorodeneckého icteru ako aj pre onkologických pacientov liečených irinotecanom, pretože genotyp 7TA/7TA spôsobuje ťažkú toxicitu na toto liečivo (neutropénia, diarrhea).

Genetickú analýzu zameranú na detekciu mutácie *UGT1A128 Vám ponúkame v laboratóriu Oddelenia lekárskej genetiky Medirex, a.s. od 15.1.2013.**

Predanalytická fáza:

Vhodný biologický materiál:

Nezrazená periférna krv, odobratá do skúmavky s EDTA (ako na krvný obraz) .

Odber biologického materiálu:

Na vyšetrenie mutácie v promótoře génu *UGT1A1* sa odoberá 2-5 ml neheparinizovanej periférnej krvi do sterilnej skúmavky s 0,05M roztokom EDTA. Premieša sa a do transportu sa uchováva pri teplote 2-8°C.

Označenie materiálu:

Každá vzorka materiálu musí byť jednoznačne identifikovateľná a sprevádzaná žiadankou.

Skúmavky s materiálom musia byť označené:

1. meno a priezvisko pacienta
2. rok narodenia pacienta
3. druh biologického materiálu (PK)
4. protizrážavý roztok (EDTA)

Žiadanka musí obsahovať:

1. meno a priezvisko pacienta
2. rodné číslo pacienta
3. kód poisťovne pacienta
4. podpis a pečiatku s kódom lekára (špecialistu)
5. diagnózu slovom a medzinárodným kódom (zmenu diagnózy je nutné urýchlene nahlásiť telefonicky)
6. druh biologického materiálu a požadované vyšetrenia (PK, molekulové vyšetrenie)

Transport materiálu

Označená vzorka materiálu s vyplnenou žiadankou sa odošle pomocou dopravnej služby priamo do laboratória Medirex, a.s.

Spôsob dodania výsledkov

Záverečná správa z genetických laboratórnych vyšetrení sa bude vyhotovovať po ich ukončení (najneskôr do 14 dní od prijmu vzorky) a bude sa zaznamenávať v laboratórnom informačnom systéme. Výsledok je k nahliadnutiu aj v elektronickej podobe. Záverečná správa sa tlačí v papierovej podobe a odosiela sa poštou indikujúcemu lekárovi.

Dostupnosť vyšetrenia

Centrálne laboratórium Bratislava

Centrálne laboratórium Košice

Vypracoval

Medirex, a.s.: RNDr. Ivana Hojsíková, manažér lekárskej genetiky Medirex, a.s.

Kontakt

+421 915 595 763, +421 2 208 29 270, ivana.hojsikova@medirex.sk

Revidované v Bratislave, august 2014

Literatúra

1. BOSMA, PJ. *Inherited disorders of bilirubin metabolism*. J.Hepatol. 2003;38: 107-117
2. KADAKOL, A. – GHOSH, SS. – SAPPAL, BS. – SHARMA, G. – CHOWDHURY, NR. *Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyl transferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype*. Hum. Mutat. 2000;16: 297-306
3. DRENTH, JP. – PETERS, WH. – JANSEN, JB. *From gene to disease; unconjugated hyperbilirubinemia: Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar types I and II*. Ned. Tijdschr Geneeskd. 2002; 146(32): 1488-1490
4. BORLAK, J. – THUM, T. – LANDT, O. – ERB, K. – HERMANN, R. *Molecular diagnosis of a familial nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) in healthy subjects*. Hepatology. 2000;32: 792-795
5. ROSSI, F. – FRANCESE, M. - IODICE ,RM. – FALCONE, E. – VETRELLA, S. – PUNZO, F. - DE VITA, S. – PERROTTA, S. *Inherited disorders of bilirubin metabolism*. Minerva Pediatr. 2005;57(2): 53-63

