

# A hereditær haemorrhagiás teleangiectasia (Osler–Weber–Rendu-kór) genetikai diagnosztikája

Major Tamás dr.<sup>1</sup> ■ Gindele Réka dr.<sup>2</sup> ■ Szabó Zsuzsanna<sup>2</sup>  
 Jóni Natália dr.<sup>3</sup> ■ Kis Zsuzsanna dr.<sup>4</sup> ■ Bora László dr.<sup>5</sup>  
 Bárdossy Péter<sup>6</sup> ■ Rácz Tamás dr.<sup>7</sup>  
 Karosi Tamás dr.<sup>1</sup> ■ Bereczky Zsuzsanna dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,  
 Fül-Orr-Gége és Fej-Nyak Sebészeti Osztály, Miskolc

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet,  
 Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszék, Debrecen

<sup>3</sup>Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, III. Belgyógyászat-Hematológia-Nefrológia, Eger

<sup>4</sup>Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Radiológiai Osztály, Eger

<sup>5</sup>Szent László Megyei Kórház, Radiológiai Osztály, Salgótarján

<sup>6</sup>Hungaroots Kft., Budapest

<sup>7</sup>Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Fül-Orr-Gégészeti Osztály, Eger

**Bevezetés:** A hereditær haemorrhagiás teleangiectasia (HHT) egy 1 : 5000–1 : 10 000 prevalenciájú, autoszomális domináns módon öröklődő többszervi vascularis anomália. Diagnózisa a klinikai Curacao-kritériumokra épül. Az esetek körülbelül 85%-ában az *ENG*- vagy az *ACVRLI*-génben igazolhatók családspecifikus mutációk heterozigóta formában.

**Célkitűzés:** Jelen tanulmányunkban 23 hazai HHT-család klinikai és genetikai vizsgálatát, családszűrését és az alapító hatások vizsgálatát tűztük ki célul.

**Módszer:** A probandumokat részben az intézményünk ellátási területének stratifikált populációs szűrésével, részben a genetikai vizsgálat igényével hozzánk forduló egyének között azonosítottuk. A diagnózis a karakterisztikus teleangiectasia lokalizációkkal kiegészített fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálatból, a belszervi arteriovenosus malformációk képalkotó vizsgálataiból, továbbá az *ENG*- és az *ACVRLI*-gén szekvenciaanalíziséből állt. A családszűrés része a családfa-analízis, az elsőfokú rokonok fizikális vizsgálata és családspecifikus mutációra történő genetikai szűrése, valamint a definitív/valószínű HHT-betegek és/vagy a mutációhordozó egyének esetében az arteriovenosus malformációk képalkotó vizsgálata.

**Eredmények:** Huszonkét családban 63 mutációhordozó egyént találtunk, közülük 48-an definitív, 12-en valószínű HHT-betegek. Hét *ENG*- és ugyanennyi *ACVRLI*-mutációt észleltünk, többségük patogén. Három esetben alapító hatás igazolódott. Egy definitív HHT-ban szenvedő proband valamennyi vizsgált HHT-specifikus locuson a vad típusú allélt hordozta.

**Következtetések:** A genetikai teszt jelentős szereppel bír a HHT megerősítésében vagy kizárásában a patogén mutációval rendelkező családok fiatal tünetmentes tagjaiban. Az *ENG*- és az *ACVRLI*-mutáció által okozott betegség tüneteinek átfedése egymással, így a genetikai leletnek prognosztikai jelentősége nincs. Az alapító mutációk azonosítása az illető régióból származó új HHT-betegek genetikai diagnosztikáját jelentősen egyszerűsítheti.

Orv Hetil. 2019, 160(18): 710–719.

**Kulcsszavak:** hereditær haemorrhagiás teleangiectasia, genetika, szekvenciaanalízis, családfa

## Genetic diagnostics of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler–Weber–Rendu disease)

**Introduction:** Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant multisystemic vascular disease with a worldwide prevalence of 1 : 5000–1 : 10 000. Diagnosis is based on clinical Curacao criteria. Approximately 85% of HHT cases have heterozygous family-specific mutations in the *ENG* or *ACVRLI* genes.

**Aim:** We investigated 23 Hungarian HHT families, established the genetic diagnosis, executed family-screening and confirmed founder effects.

**Method:** Probandes were identified by the stratified population screening of the primary attendance area of our institution and from individuals contacting our study group voluntarily. Diagnosis is based on the otorhinolaryngological physical examination completed with characteristic telangiectasis sites, a visceral arteriovenous malformation screening and the sequence analysis of *ENG* and *ACVRL1* genes. The family screening consists of physical examination and genetic screening for the family-specific mutation, followed by the arteriovenous malformation screening in patients with definite/suspected HHT and/or in individuals with the mutation.

**Results:** Sixty-three individuals with family-specific mutations were identified in 22 families, 48 of them with definite and 12 with suspected HHT. Seven *ENG* and *ACVRL1* mutations were detected, respectively; most of these are pathogenic. Three founder mutations were observed. One proband with definite HHT had wild-type alleles in all tested HHT-specific loci.

**Conclusions:** The significance of genetic testing is confirming or excluding HHT in young asymptomatic individuals in families with pathogenic mutations. As *ENG* and *ACVRL1* mutations result in overlapping phenotypes, the genetic testing lacks any prognostic value. The identification of founder effects might simplify the genetic diagnosis of new HHT patients from a given region.

**Keywords:** hereditary hemorrhagic telangiectasia, genetics, sequence analysis, pedigree

Major T, Gindele R, Szabó Zs, Jóni N, Kis Zs, Bora L, Bárdossy P, Rác T, Karosi T, Bereczky Zs. [Genetic diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler–Weber–Rendu disease)]. *Orv Hetil.* 2019; 160(18): 710–719.

(Beérkezett: 2018. december 8.; elfogadva: 2019. január 8.)

## Rövidítések

ACGS = Association for Clinical Genetic Science; *ACVRL1* = (activin receptor-like kinase 1) aktivinreceptor-szerű kináz-1 (gén); *ALK1* = (activin receptor-like kinase 1) aktivinreceptor-szerű kináz-1; AVM = arteriovenosus malformatio; BNO = Betegségek Nemzetközi Osztályozása; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DNS = dezoxiribonukleinsav; dNTP = dezoxiribonukleotid-trifoszfát; *ENG* = endoglin gén; *GDF2* = (growth differentiation factor 2) növekedési differenciálódási faktor-2; HHT = (hereditary hemorrhagic telangiectasia) hereditær haemorrhagiás teleangiectasia; MR = mágneses rezonancia; NGS = (next-generation sequencing) új generációs szekvenálás; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; *RASA1* = 'RAS p21 protein activator 1' gén; *SMAD4* (*MADH4*) = 'mothers against decapentaplegic homolog 4' gén; SNP = (single nucleotide polymorphism) egypon-tos nukleotidpolimorfizmus; TGFβ = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta

A hereditær haemorrhagiás teleangiectasia (HHT; hereditary hemorrhagic telangiectasia; Osler–Weber–Rendu-kór) genetikai eredetű, aberráns direkt arteriovenosus söntökkel jellemezhető, több szervrendszert érintő vascularis abnormitás. Az 1–2 mm méretű, kisebb mucocutan laesiók a teleangiectasiák, melyek karakterisztikus lokalizációkban (orrüreg, ajkak, szájjüreg, kézujjak, felső gastrointestinalis tractus) jelentkeznak. A teleangiectasiák felelősek a csaknem valamennyi HHT-betegben észlelt orrvérzésért és a betegek egy részében anaemiához vezető, sokszor okkult gastrointestinalis vérzésért [1, 2]. Az akár több cm méretű nagyobb, sokszor veleszületett visceralis laesiók az arteriovenosus malformatiók (AVM),

melyek leggyakoribb lokalizációi a tüdő, a máj és az agy. Az AVM-k – bár gyakran tünetmentesek – a pulmonalis jobb-bal sönt révén súlyos esetben agytályogot, dyspnoét, illetve a lokalizációnak megfelelő belsérvi vérzéseket okozhatnak [3]. A klinikai diagnózis a négy Curacao-kritériumon alapul (1. táblázat) [4].

A HHT öröklésmenete autoszomális domináns, melyet az orrvérzés és a teleangiectasiák vonatkozásában életkorfüggő penetrancia jellemez [5]. Az eddig azonosított gének (*ENG*, *ACVRL1*, *SMAD4*, *GDF2*, *RASA1*) többsége a transzformáló növekedési faktor-béta (TGFβ) szupercsaládba tartozó fehérjéket kódol [6–10]. Ez a szignalizációs útvonal az angiogenesis szabályozásában kulcsfontosságú [11]. A HHT-betegek körülbelül 85%-a az *ENG*- (GenBank hivatkozási szám: NG\_009551) vagy az *ACVRL1*- (GenBank hivatkozási szám: NG\_009549) génben hordoz mutációt heterozigóta formában [1, 12, 13]. Az *ENG* (kromoszomális lokalizáció: 9q33-q34.1) az endoglin nevű kiegészítő TGFβ-receptort, míg az *ACVRL1* (kromoszomális lokalizáció: 12q11-q14) az 1. típusú TGFβ-receptorok közé tartozó aktivinreceptor-szerű kináz-1-et (*ALK1*) kódolja [2, 11]. Mindkét gén teljes szekvenciája mentén minden típusú mutációt észleltek már az elmúlt több mint két évtizedben: a locus-specifikus HHT Mutációs Adatbázis jelenleg 506 *ENG*- és 571 *ACVRL1*-variánst tartalmaz, többségük patogén [14]. Az *ENG*- és az *ACVRL1*-mutációk mintegy 10%-a nagy deletio vagy duplikáció [15]. Az *ENG*-mutációk által okozott HHT1 és az *ACVRL1*-mutációk által okozott HHT2 prevalenciája lényegében megegyezik, 1 : 5000–1 : 10 000. A HHT-családok

10–15%-ában a fenti két génben nem detektálható patogén mutáció [2].

Ennek az extrém allélheterogenitásnak köszönhetően a genetikai diagnosztika alappillére az *ENG*- és az *ACVRL1*-gén exonjait és az azokat határoló intron régiókat lefedő szekvenciaanalízis [16].

Bár a HHT-kórokozó mutációi családspecifikusak, egymással kapcsolatban nyilvánvalóan nem álló, akár távoli földrészekben élő családokban is írtak le azonos mutációkat [1, 17–19]. Amennyiben az azonos mutáció azonos földrajzi helyen élő vagy onnan származó családokban jelentkezik, alapító hatás feltételezhető [19–22].

Adott egy multidiszciplináris ritka betegség változatos tünettannal, melyben a tünetek egy része korfüggő penetranciát mutat. A diagnosztika egy kritériumrendszer alapján történik, melynek nem része az időigényes és költséges genetikai vizsgálat. Jó eséllyel találkozhatunk a HHT Mutációs Adatbázisban nem szereplő új variánssal, melynek patogenitása kérdéses lehet. Érdemes-e elvégezni a genetikai vizsgálatot? Mit várhatunk tőle? Ezekre a kérdésekre keressük a választ az egri Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, valamint a Debreceni Egyetem Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszéke kooperációjában 2013-ban indult és a kézirat írásának időpontjában országszerte 23 HHT-családot felölelő vizsgálatsorozat tapasztalatai alapján.

## Módszer

A HHT-családok esetében a legnagyobb figyelmet a probandok azonosítása igényli. Ők azok a személyek, akik a családjukat érintő genetikai betegség tüneteivel először látóterünkbe kerülnek. A probandok egy részét a Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet ellátási területének ún. stratifikált populációs szűrésével azonosítottuk. Ennek során a kórház primer járó- és fekvőbeteg-adatbázisában egy 10 éves periódust (2007. 06. 01.–2017. 05. 31.) retrospektív módon vizsgálva, a hereditár haemorrhagiás teleangiectasia BNO-kódjával (I7800) legalább egyszer és a leggyakoribb tünet, az orrvérzés BNO-kódjával (R0400) legalább tízszer elkódolt személyek járó- és fekvőbeteg-megjelenéseit tekintettük át. A stratifikált populációs szűrés részét képezte egy, a területen praktizáló családorvosok részére írt tájékoztató a HHT tüneteiről, azzal a kéréssel, hogy az ismert vagy HHT-gyanús betegeket irányítsák intézményünkbe. A területen élő betegek egy részét *de novo* észleltük.

A probandok másik része a HHT genetikai vizsgálatának lehetőségéről valamilyen médiumon keresztül értesülve kereste fel munkacsoportunkat.

A probandok klinikai kivizsgálása a Curacao-kritériumok szerint történt (1. táblázat). A családi anamnézisben az orrvérzésre, a látható helyen (többnyire az arcon) lévő teleangiectasiákra, továbbá az AVM-specifikus tünetekre és eseményekre (fiatalkori stroke, agytályog, isme-

1. táblázat | A HHT diagnózisának Curacao-kritériumai [4]

| Kritérium             |   |
|-----------------------|---|
| 1. Epistaxis          | Spontán, recidív orrvérzések  |
| 2. Teleangiectasiák   | Többszörös laesiók, karakterisztikus lokalizációkban (ajkak, szájüreg, ujjak, orr)  |
| 3. Viscerális laesiók | Gastrointestinalis teleangiectasia (vérzéssel vagy a nélkül)<br>Pulmonalis AVM<br>Hepaticus AVM<br>Cerebrális AVM<br>Spinalis AVM |
| 4. Családi anamnézis  | HHT-ban szenvedő elsőfokú rokon   |

## Diagnózis

|               |                                   |
|---------------|-----------------------------------|
| Definitív     | Legalább 3 kritérium teljesül     |
| Valószínű     | 2 kritérium teljesül              |
| Nem valószínű | 2-nél kevesebb kritérium teljesül |

AVM = arteriovenosus malformatio; HHT = hereditár haemorrhagiás teleangiectasia

retlen eredetű fejfájás, bármilyen lokalizációjú belső vérzés, fiatalkori hirtelen halál, idegsebészeti, mellkas- és hasi sebészeti beavatkozások) kérdeztünk rá. A fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálatot az egyéb karakterisztikus teleangiectasia lokalizációk vizsgálatával egészítettük ki. A felnőtt betegek AVM-szűrése kontrasztanyagot koponya-MR- (MAGNETOM Symphony Maestro Class; Siemens, München, Németország) és mellkas-CT-vizsgálatból (Definition AS; Siemens) állt; az utóbbival a máj alsó szélétől a mellkasbemenetig készítettünk korai artériás és portális vénás fázisú felvételeket.

Amennyiben a proband nem tud rokoni viszonyról az általunk már ismert HHT-családokkal (és a családfáján sincsenek a már ismert HHT-családokban előforduló vezetéknevek, továbbá a családja nem a már ismert HHT-családok származási helyéről ered), a genetikai vizsgálat során előbb az *ENG*-t, majd – ennek vad típusa esetén – az *ACVRL1*-gén Sanger-féle szekvenciaanalízisét végeztük, mely a teljes exonokra, továbbá az őket határoló intron régiókra terjedt ki. A genetikai vizsgálatok a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetének Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszékén történtek. A genomiális DNS-t citráttal alvadást gátló perifériás vérből, QIAamp DNA Blood Mini kit (Qiagen, Hilden, Németország) segítségével izoláltuk. Az amplifikációt 50 µl térfogatban végeztük, mely 100 ng genomiális DNS-t, 0,2 µM oligonukleotidot (2. és 3. táblázat) (Integrated DNA Technologies, München, Németország), 1 mM dNTP mixet (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, Amerikai Egyesült Államok [USA]), 2 mM MgCl<sub>2</sub>-ot (Promega, Madison, WI, USA), 1×-es koncentrációjú PCR-puffert (Promega), 5% dimetil-szulfoxidot (Sigma-Aldrich, München, Németország) és 1,25 U GoTaq polimerázt (Promega) tartalmazott. A kezdeti denaturációt (10 perc, 95 °C) 40 ciklus (1 perc, 95 °C, 1 perc a pri-

2. táblázat | Az *ENG*-szekvenciaanalízis paraméterei

| Primer    | Szekvencia 5'–3'        | Amp-likon (bp) | T <sub>an</sub> |
|-----------|-------------------------|----------------|-----------------|
| ENG_E1_F  | CCCTGTGTCCACTTCTCC      | 542            | 60 °C           |
| ENG_E1_R  | AGAGTCAGCCCAGTTTGC      |                |                 |
| ENG_E2_F  | CCGTTAGCTCATGTCAAGTCC   | 436            |                 |
| ENG_E2_R  | GCCCCTAGAAATGCCACC      |                |                 |
| ENG_E3_F  | AGAGGGACAGGCACTACC      | 421            |                 |
| ENG_E3_R  | ATGAAAGGGAGAAGCAGG      |                |                 |
| ENG_E4_F  | TGGGCTGACTCCACAAATTAC   | 373            |                 |
| ENG_E4_R  | GTGTCCCCTCCTGCACTCT     |                |                 |
| ENG_E5_F  | CTGCCCCACCACTATCTTTG    | 307            |                 |
| ENG_E5_R  | GGGGTGGGGACTAGTGTC      |                |                 |
| ENG_E6_F  | ATCCATAAACCCACACC       | 356            |                 |
| ENG_E6_R  | ATTTGTCTTCAGCTCAGC      |                |                 |
| ENG_E7_F  | GAGCTGAAGGACAAATCACC    | 483            |                 |
| ENG_E7_R  | GTGCAGATGAGAAAAATGAGG   |                |                 |
| ENG_E8_F  | GCCTGAGAATCGCTTGAACC    | 385            |                 |
| ENG_E8_R  | GAACCAGATGTCCATGTCTATCC |                |                 |
| ENG_E9_F  | GGACCCCTGGGTTGTGG       | 333            | 62 °C           |
| ENG_E9_R  | CCCTGCAGCCTGCTCTC       |                |                 |
| ENG_E10_F | GAGGTGTGTTTGGGAGAG      | 399            | 60 °C           |
| ENG_E10_R | TCTGACTTGAGAGACCAAGAGC  |                |                 |
| ENG_E11_F | AAAAGAGAGTCAGGCAACTCC   | 407            |                 |
| ENG_E11_R | CTTGTCAGTGTCCCTGAGC     |                |                 |
| ENG_E12_F | AATTCTAGCCGATATTTGAAG   | 391            | 55 °C           |
| ENG_E12_R | GAAGCTCCCACTTGAAGC      |                |                 |
| ENG_E13_F | ACAGATCTTCCAGGACTCACC   | 324            | 60 °C           |
| ENG_E13_R | TTGCCATGTGCTATGTGC      |                |                 |
| ENG_E14_F | AGAGTGGCAGTGCTGATGG     | 233            | 60 °C           |
| ENG_E14_R | CAATCCCTCAGAGGCTTCAC    |                |                 |
| ENG_E15_F | TGGTACATCTACTCGCACACG   | 407            |                 |
| ENG_E15_R | GAGCAGGCTCCATTCTGG      |                |                 |

*ENG* = edoglin gén; F = forward primer; R = reverse primer; T<sub>an</sub> = annelációs hőmérséklet

merektől függő annelációs hőmérsékleten, 1 perc, 72 °C), majd egy végső extenzió (10 perc, 72 °C) követte. A szekvenálóreakciót a PCR-amplifikációban alkalmazott oligonukleotidokkal (0,16 µM koncentrációban), a fluoreszcensen jelölt ddNTP-ek, dNTP-ek, DNS-polimerázt és -puffert tartalmazó BigDye Terminator 1.1 Cycle Seq Kit (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) és a szűrt PCR-termék felhasználásával hajtottuk végre. A szekvenálóreakció-termékeket DyeEx 2.0 Spin Kit-tel (Qiagen) tisztítottuk a gyártó útmutatása szerint, majd denaturálást követően ABI3130 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) készüléken történt a kapilláriselektroforézis; az elektroferogra-

3. táblázat | Az *ACVRL1*-szekvenciaanalízis paraméterei

| Primer        | Szekvencia 5'-3'      | Amp-likon (bp) | T <sub>an</sub> |
|---------------|-----------------------|----------------|-----------------|
| ACVRL1_E1_F   | ACAGTCTCGGCTCTGTCTCC  | 694            | 62 °C           |
| ACVRL1_E1_R   | GGAGCAGCTTGCCTTTCTAA  |                |                 |
| ACVRL1_E2_F   | AGCGGCTGTACACTTCAT    | 228            | 60 °C           |
| ACVRL1_E2_R   | ACATTCTCCCCAGCTTCTCA  |                |                 |
| ACVRL1_E3_F   | GTAGGACAGAAATGGGTGTCG | 368            |                 |
| ACVRL1_E3_R   | AAGAAGATGGGGAGGGAGTG  |                |                 |
| ACVRL1_E4-5_F | GGCAGGACTCTGGGATCTAAC | 687            |                 |
| ACVRL1_E4-5_R | GTAGCCAAAACTCCCTCACC  |                |                 |
| ACVRL1_E6_F   | TGTGTGCCAGTGTGTAACC   | 260            |                 |
| ACVRL1_E6_R   | CTGCAAACTTGAGCCCTGA   |                |                 |
| ACVRL1_E7_F   | CTCCAGCCTCCCTTAGCC    | 398            |                 |
| ACVRL1_E7_R   | GGAGAGGAGAGCGCACAA    |                |                 |
| ACVRL1_E8_F   | ATCTGCCTTCCCCTCTCTGT  | 347            |                 |
| ACVRL1_E8_R   | CTGATTCCCCTTTCCCTACC  |                |                 |
| ACVRL1_E9_F   | GCCCTTGATAGAGGGTAGAA  | 381            | 62 °C           |
| ACVRL1_E9_R   | CCAGGGTTGAAAGAGGGAGTA |                |                 |
| ACVRL1_E10_F  | CTCTCTCTGCCTCCTCTCCTC | 283            | 64 °C           |
| ACVRL1_E10_R  | CAGCACACACCACACTCACA  |                |                 |

F = forward primer; R = reverse primer; T<sub>an</sub> = annelációs hőmérséklet

mok analízise a Sequencing Analysis 5.4 szoftverrel (Thermo Fisher Scientific) történt.

Az *ENG*- és *ACVRL1*-szekvenciaanalízis során észlelt variánsokat a locusspecifikus HHT Mutációs Adatbázisban szereplő eredményekkel vetettük össze. A probandnál észlelt és az adatbázisban nem szereplő, azaz korábban nem leközölt missense variánsokat először a HHT-betegcsoporttal kor és nem szerint egyező helyi normálpopuláció genomjával (50 egyén 100 allélja) vetettük össze annak megítélésére, hogy az illető variáns nem ártalmatlan egypontos nukleotidpolimorfizmus-e (single nucleotide polymorphism, SNP) [23]. Minden, általunk észlelt variáns esetén az Association for Clinical Genetic Science (ACGS) szekvenciavariánsok patogenitási megítélésére vonatkozó ajánlásait vettük figyelembe [24]. A mutáció jellege alapján nem egyértelműen patogén variánsok hatásának *in silico* szoftveres becslését a MutationTaster2 és a Human Splicing Finder (HSF 3.1) program segítségével végeztük [25, 26]. Valószínű patogén mutáció esetén abban az esetben végeztünk koszegregációs analízist, ha kellő számú mutációhordozó definitív HHT-beteg és vad allélt hordozó egészséges családtag állt rendelkezésre [27].

Amennyiben a proband rokoni kapcsolatról tudott az általunk genetikailag már feldolgozott HHT-családokkal, az ismert családspecifikus mutációra szűrtük először. Ez a mutáció lokalizációjának megfelelő exon és a szomszédos intron régiók szekvenciaanalízisét jelenti. Ha a proband nem állt rokoni kapcsolatban az ismert HHT-

családokkal, de családja egy alapító mutáció régiójából származott, genetikai vizsgálatát az adott alapító mutációra történő szűréssel kezdtük. Amennyiben a szűrővizsgálattal nem igazolódott a keresett mutáció, az *ENG*- és az *ACVRL1*-gén már ismertett szekvenenciaanalízisét végeztük.

A proband segítségével családfát készítettünk, majd elkezdtuk az összes lehetséges érintett családtag szűrését. Közben a családfát az újabb és újabb családtagok bevonásával folyamatosan pontosítottuk vagy kiegészítettük. A családtagok vizsgálata a probandoknál ismertett fizikális vizsgálattal és a genetikai szűrésre irányuló vérvétellel kezdődött. Az AVM-szűrést elvégezzük, ha 1. a családtag valószínű/definitív HHT-beteg, 2. minden mutációhordozóban akkor is, ha a klinikai kritériumok alapján nem valószínű HHT. Ha a diagnosztikai kritériumok szerint nem valószínű HHT, és a családtag a vad típusú *ENG*- és *ACVRL1*-allélt hordozza, a HHT kialakulása a későbbiekben sem valószínű, így AVM-szűrést

sem végzünk. Gyermekek esetén – a szakirodalom által ajánlott kontraszt echokardiográfia híján – a pulmonalis AVM megítélésére mellkasröntgen és pulzoximetria történt.

A tanulmány a benne részt vevő személyek előzetes tájékoztatás utáni írásos beleegyezésével, a Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával készült. A beteg tájékoztatás a családspecifikus mutációk és azok patogenitásának részletezése után a szekvenenciaanalízis és a szűrővizsgálat céljára és módjára, továbbá az eredmények tudományos célú közlésére terjedt ki.

## Eredmények

A vizsgálati időszakban – részben a primer ellátási terület stratifikált populációs szűrése, részben a területen kívülről hozzánk forduló probandok révén – 23 HHT-családot azonosítottunk; a probandok adatait a 4. táblázat

4. táblázat | A probandok klinikai és genetikai eredményei

| Család | Proband           | Klinikum                | Mutáció                       | Típus, patogenitás                                |
|--------|-------------------|-------------------------|-------------------------------|---|
| HeP1   | N/75              | E, T                    | <i>ENG c.817-2 A&gt;C</i>     | Splice-site, patogén                              |
| HeJ1   | F/64              | E, T, P                 |                               |   |
| HeT1   | F/52              | E, T, P                 | <i>ENG c.360+1 G&gt;A</i>     | Splice-site, patogén                              |
| HeB1   | N/83 <sup>1</sup> | E, T, P, H, G           | <i>ENG c.816+5 G&gt;A</i>     | Splice-site, valószínű (99,21%) patogén           |
| HeSz1  | N/48              | E, T <sup>2</sup>       | <i>ENG c.314 T&gt;A</i>       | Missense, bizonytalan hatás                       |
| BaD1   | F/49              | E, T                    | <i>ENG c.1134 G&gt;A</i>      | Splice-site, patogén                              |
| PeK1   | F/71              | E, T, G <sup>2</sup>    | <i>ENG c.111 del</i>          | Nonsense, patogén                                 |
| BoT1   | N/76              | E, T, H                 | <i>ENG c.1195 del</i>         | Deletio, frameshift, patogén                      |
| HeGy1  | F/55              | E, T                    | <i>ACVRL1 c.625+1 G&gt;C</i>  | Splice-site, patogén <sup>3</sup>                 |
| HeW1   | N/82 <sup>1</sup> | E, T, H                 |                               |   |
| HeSz2  | N/39              | E, T, H                 |                               |   |
| HeCs1  | F/57              | E, T, H                 |                               |   |
| HeK1   | N/57              | E, T, H, G              |                               |   |
| BoG1   | N/70              | E, T, H                 |                               |   |
| HeG1   | N/74              | E, T, H                 | <i>ACVRL1 c.613 del</i>       | Nonsense, patogén <sup>3</sup>                    |
| BoS1   | F/57              | E, T <sup>2</sup>       | <i>ACVRL1 c.1377+2 T&gt;A</i> | Splice-site, patogén                              |
| SzoD1  | F/66              | E, T                    | <i>ACVRL1 c.1232 G&gt;A</i>   | Missense, patogén                                 |
| NoT1   | N/49              | E, T, H <sup>2</sup>    | <i>ACVRL1 c.265 T&gt;C</i>    | Missense, valószínű patogén                       |
| NoB1   | N/59              | E, T <sup>2</sup>       |                               |   |
| NoK1   | N/57              | E, T, H                 |                               |   |
| NoV1   | N/55              | E, T, H <sup>2</sup>    | <i>ACVRL1 c.1280_1291del</i>  | Deletio, in-frame, valószínű patogén <sup>3</sup> |
| VaH1   | N/60              | E, T, G, C <sup>2</sup> | <i>ACVRL1 c.789 C&gt;A</i>    | Missense, valószínű patogén <sup>3</sup>          |
| PeL1   | N/59              | E, T <sup>2</sup>       | –                             | <i>ENG, ACVRL1, SMAD4, GDP2, RASAI</i> vad típus  |

A probandok adatainál: N = nő; F = férfi. A klinikai adatoknál: E = epistaxis; T = teleangiectasia; P = pulmonalis AVM; H = hepaticus AVM; G = gastrointestinalis AVM

<sup>1</sup>Két proband a vizsgálati periódusban elhunyt.

<sup>2</sup>Nyolc betegben az AVM-szűrés nem volt teljes, azonban az orrvérzés, a teleangiectasiák és a családi anamnézis révén így is definitív HHT igazolható.

<sup>3</sup>Négy új mutációt észleltünk.

*ban* mutatjuk be. Huszonkét családban (95,65%) sikerült a családspecifikus mutáció azonosítása az *ENG*- és az *ACVRL1*-gén szekvenálása révén. Nyolc családban 7 különböző *ENG*-mutáció (28 fő, az összes HHT-beteg 44,44%-a), 14 családban pedig 7 különböző *ACVRL1*-mutáció (35 fő, 55,56%) igazolódott. A locus-specifikus HHT Mutációs Adatbázis és az ACGS-ajánlások figyelembevételével 9 mutáció patogénnek, 4 pedig valószínű patogénnek bizonyult. Egy további mutáció (*ENG c.314 T>A*) hatását a HHT-adatbázis bizonytalannak tartja. Az *ENG c.816+5 G>A* mutáció esetében elvégzett koszegregációs analízis alapján az illető mutáció 99,21%-os valószínűséggel patogén. A 14-féle mutációból 10 a HHT-adatbázisból már ismert volt; az általunk észlelt 4 új *ACVRL1*-mutációt (patogén *c.613 del* és *c.625+1 G>C*, *in silico* tesztek alapján valószínű patogén *c.789 C>A* és *c.1280\_1291del*) feltöltöttük a HHT-adatbázisba.

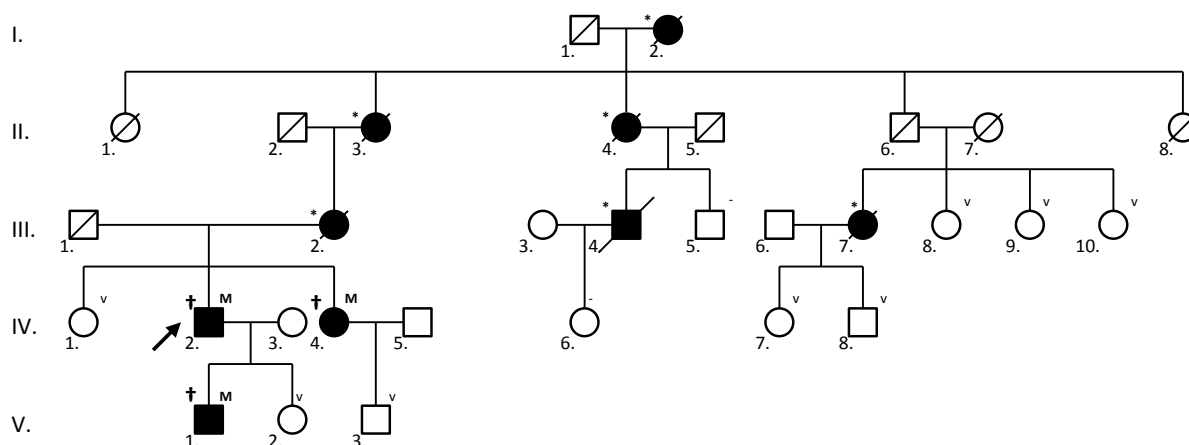
Egy család probandjában – bár definitív HHT-beteg – vad típusú *ENG*- és *ACVRL1*-allélokot észleltünk. Ebben a betegben a *SMAD4*, *GDF2* és *RASA1* gének új generációs szekvenálással (next-generation sequencing, NGS) történt vizsgálata sem igazolt kórokozó mutációt.

A probandok *ENG*- és *ACVRL1*-szekvenálása és a családtagok genetikai szűrése során összesen 63 vizsgált személyben (31 férfi és 32 nő) azonosítottunk családspecifikus HHT-mutációt, közülük 48-an (23 férfi és 25 nő) definitív HHT-betegek voltak, míg 45-en (21 férfi és 24 nő) a vad típusú *ENG*- és *ACVRL1*-allélokot hordozták (5. táblázat). A mutációhordozók között az átlagéletkor a teljesülő diagnosztikai kritériumok számával együtt nő. A mutációhordozók és a vad típusú allélokot hordozók átlagéletkora minimálisan különbözik. A vad típusú allélokot hordozó csoportban egyetlen diagnosztikai kritérium teljesül, a HHT-ban szenvedő elsőfokú rokon.

5. táblázat | A genetikai eredmények és a klinikum összefüggései

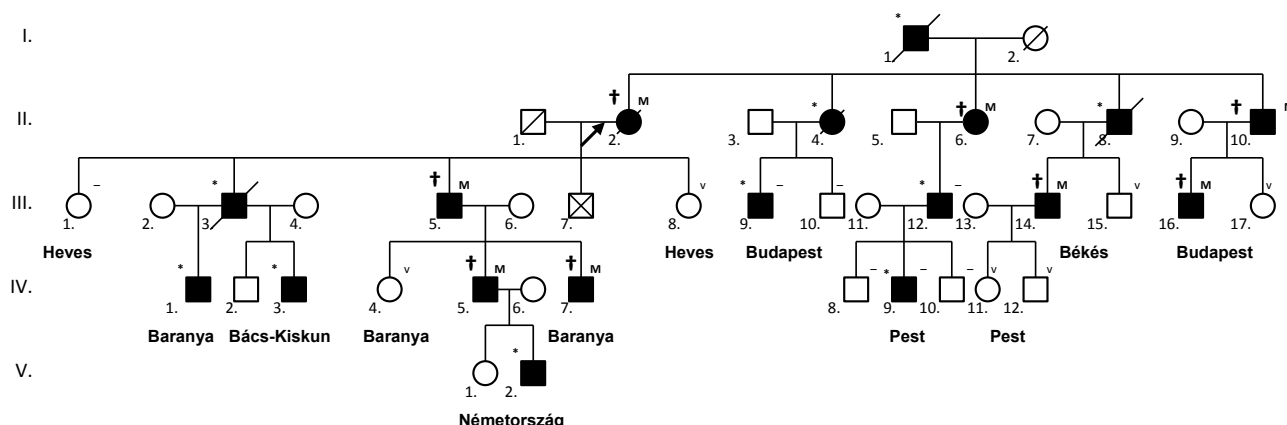
| Család            | HHT M+        |              |               | HHT M-        |
|-------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
|                   | Definitív     | Valószínű    | Nem valószínű | Nem valószínű |
| HeP1              | 8             | 1            | 0             | 8             |
| HeJ1              | 3             | 0            | 0             | 2             |
| HeT1              | 3             | 0            | 0             | 8             |
| HeB1              | 8             | 0            | 0             | 6             |
| HeSz1             | 1             | 0            | 0             | 1             |
| BaD1              | 1             | 1            | 0             | 0             |
| PeK1              | 1             | 0            | 0             | 2             |
| BoT1              | 1             | 0            | 0             | 0             |
| HeGy1             | 3             | 2            | 1             | 5             |
| HeW1              | 2             | 1            | 2             | 3             |
| HeSz2             | 2             | 1            | 0             | 0             |
| HeCs1             | 2             | 1            | 0             | 1             |
| HeK1              | 3             | 0            | 0             | 6             |
| BoG1              | 2             | 0            | 0             | 0             |
| HeG1              | 1             | 0            | 0             | 1             |
| BoS1              | 1             | 1            | 0             | 0             |
| SzoD1             | 1             | 1            | 0             | 2             |
| NoT1              | 1             | 0            | 0             | 0             |
| NoB1              | 1             | 0            | 0             | 0             |
| NoK1              | 1             | 0            | 0             | 0             |
| NoV1              | 1             | 1            | 0             | 0             |
| VaH1              | 1             | 2            | 0             | 0             |
| Összesen          | 48            | 12           | 3             |               |
| Átlagéletkor ± SD | 52,38 ± 17,45 | 29,33 ± 9,03 | 3,33 ± 2,52   |               |
| Mindösszesen      | 63            |              |               | 45            |
| Átlagéletkor ± SD | 45,65 ± 20,45 |              |               | 39,84 ± 21,17 |

HHT M+ = a családspecifikus HHT-mutációt heterozigóta formában hordozó definitív, valószínű vagy nem valószínű HHT-ban szenvedő egyének száma; HHT M- = a vad típusú *ENG*- és *ACVRL1*-allélokot hordozó egyének száma

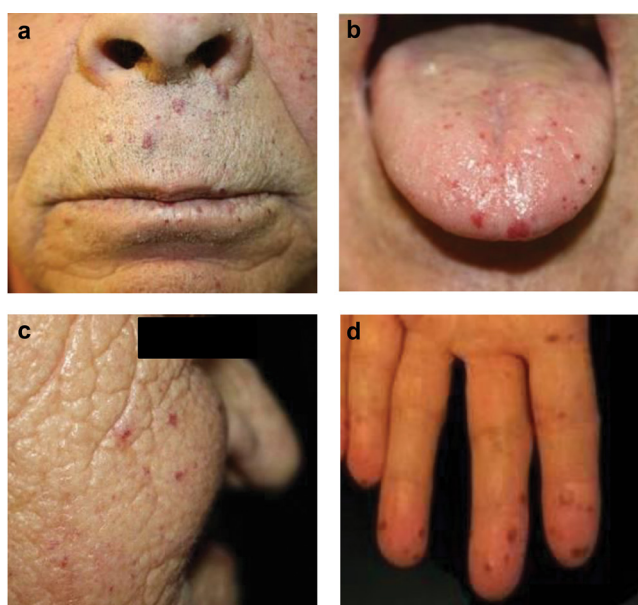


1. ábra

Az *ENG c.360+1 G>A* patogén mutációval rendelkező HeT1 HHT-család családfája. A generációkat az ábra bal oldalán római számokkal, egy generáción belül az egyéneket a bal alsó indexben arab számokkal azonosítjuk. A probandot nyíllal jelöltük. A sötét színnel feltüntetett egyének definitív HHT-betegek (a bal felső indexben †) és/vagy mutációhordozók (a jobb felső indexben M), esetleg a probandtól és a családtagoktól származó heterozigóta állapotban (a jobb felső indexben \*). A jobb felső indexben: v = vad típusú *ENG/ACVRL1* allélokot hordozó személy; – = a genetikai vizsgálatot elutasító személy



2. ábra Az *ENG* c.816+5 G>A valószínűleg patogén mutációval rendelkező HeB1 HHT-család családfája. A jelölések azonosak az 1. ábrán láthatókkal. Az egyének jelenlegi lakhelyétől szolgáló megyét vagy országot is feltüntetjük



3. ábra Karakterisztikus lokalizációjú teleangiectasiák HHT-betegekben. (a) Az ajkakon (HeJ1-család probandja); (b) a nyelven (HeP1-család, 66 éves férfi); (c) az arcon (HeB1-család probandja) és (d) a kézujjakon (HeK1-család probandja)

A családfa-analízisre két példát mutatunk be. Az 1. ábrán az *ENG* c.360+1 G>A patogén splice-site mutációval rendelkező HeT1-család látható. A családvizsgálat klinikai (diagnosztikai kritériumok) és genetikai szempontból is teljesnek tekinthető: 3 beteg definitív HHT-ban szenved, 8 tünetmentes személy a vad típusú *ENG*-allélt hordozza, két személy nem egyezett bele a vizsgálatba. A 2. ábrán az *ENG* c.816+5 G>A alternatív splicing mutációval rendelkező családot demonstráljuk: 8 beteg definitív HHT-ban szenved, 6 tünetmentes személy esetén vad típusú *ENG*-allélt mutattunk ki, 7 személy nem egyezett bele a genetikai és a klinikai vizsgálatba, 5 személy vizsgálata pedig még nem történt meg. A megfelelő számú mutációhordozó beteg és vad allélt hordozó egészséges családtag tette lehetővé a már említett koszegregációs

analízis elvégzését. Az ábrán a családvizsgálat távoli lakhelyekből adódó további nehézsége is jól látható.

Az *ACVRL1* c.625+1 G>C mutációt 6 család 22 tagja, az *ENG* c.817-2 A>C mutációt 2 család 12 tagja, az *ACVRL1* c.265 T>C mutációt három család probandja hordozza, felvetvén az alapító hatás lehetőségét.

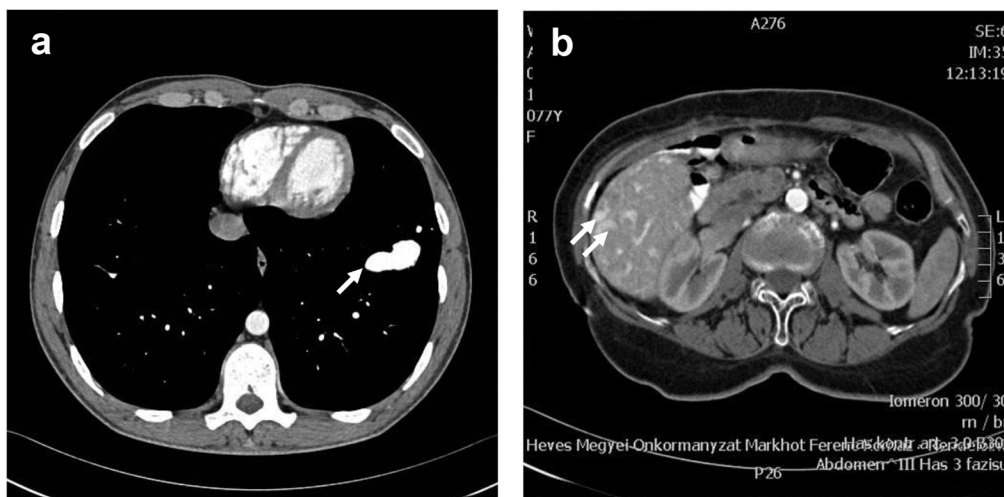
A családok diagnosztikai kritériumok szerinti kivizsgálása folyamatosan zajlik. Az egyes tünetek prevalenciájáról egyelőre a Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet ellátási területén módszeresen kivizsgált 25 definitív HHT-beteg esetén tudunk beszámolni: az orrvérzés mint diagnosztikai kritérium valamennyi betegben teljesül. Teleangiectasia (3. ábra) 24 betegben (96%), pulmonalis AVM (4/a ábra) 7 betegben (28%, valamennyien *ENG*-mutáció-hordozók), hepaticus AVM (4/b ábra) 7 betegben (28%, 6 *ACVRL1*- és 1 *ENG*-mutáció-hordozó), gastroduodenalis teleangiectasia 3 betegben (12%, 2 *ACVRL1*- és 1 *ENG*-mutáció-hordozó) észlelhető. Cerebralis AVM a fenti vizsgálati csoportban nem igazolódott, a teljes (egyelőre csak részlegesen kivizsgált) betegcsoportból is csak egyetlen esetben észleltünk egy thalamusra lokalizálódó AVM-t.

A HHT klinikai kivizsgálása alapján külön entitást képeznek a 18 év alatti kiskorúak (6. táblázat). AVM-irányú szűrésük inkomplett, egyedül a nagyobb pulmonalis AVM volt kizárható. Ketten így is definitív, ketten valószínű HHT-betegek. A tünetmentes gyermekek közül hárman mutációhordozók, heten vad típusú *ENG*- és *ACVRL1*-allélokkal rendelkeznek.

## Megbeszélés

Jelen közleményünkben egy ritka multidiszciplináris vascularis kórkép, a hereditær haemorrhagiás teleangiectasia genetikai diagnosztikájának első hazai eredményeit ismertetjük.

A két leggyakoribb HHT-mutációs locus, az *ENG* és az *ACVRL1* szekvenenciaanalízise során a vizsgált 23 családból egy kivétellel valamennyiben családspecifikus mutációt észleltünk (95,65%). Ez az arány némileg meg is



4. ábra

Arteriovenosus malformatiók (AVM) kontrasztanyag CT-képe HHT-betegekben. (a) 22 éves férfi beteg (HeP1-család) mellkas-CT-felvételén a bal tüdő VIII. szegmensében intenzív kontrasztthlmozást mutató AVM látható (nyíl); (b) a HeB1-család 80 éves probandjában végzett hasi CT-n az egész májat kitöltő AVM-k láthatók (kettős nyíl). A májvénák jellemzően az artériás fázisban telődnek

haladja a szakirodalmi 85%-ot, ennek oka a viszonylag kis ellátási területből adódóan, bizonyos mutációk – alapító hatás miatt – észlelhető dúsulása lehet. A vad típusú *ENG*- és *ACVRL1*-gént hordozó, de definitív HHT-ban szenvedő 59 éves nőbeteget NGS-technikával vizsgálva a többi HHT-val vagy HHT-szerű capillaris malformációval asszociált locuson (*SMAD4*, *GDF2*, *RASA1*) is a vad típusú allélt hordozza [8–10]. Ebben a családban a családtagok szűrését a Curacao-kritériumokra hagyatkozva kell elvégezni [16].

6. táblázat | A kiskorú (18 éven aluli) vizsgált személyek adatai

| Család   | HHT M+      |           |               | HHT M–        |
|----------|-------------|-----------|---------------|---------------|
|          | Definitív   | Valószínű | Nem valószínű | Nem valószínű |
| HeP1     |             |           |               | N/6           |
| HeT1     |             |           |               | F/12          |
| HeB1     | F/12 (E, T) |           |               | N/7<br>F/5    |
| BaD1     |             | F/14 (E)  |               |               |
| HeGy1    |             |           | F/3           |               |
| HeW1     |             |           | N/3<br>F/1    |               |
| HeSz2    | N/9 (E, T)  | F/12 (T)  |               |               |
| HeK1     |             |           |               | N/1           |
| SzoD1    |             |           |               | F/6<br>F/4    |
| Összesen | 2           | 2         | 3             | 7             |

F = férfi; N = nő

A tüneteket (E = epistaxis; T = teleangiectasia) zárójelben tüntettük fel. HHT M+ = a családspecifikus HHT-mutációt heterozigóta formában hordozó definitív, valószínű vagy nem valószínű HHT-ban szenvedő egyének száma; HHT M– = a vad típusú *ENG*- és *ACVRL1*-allélok hordozó egyének száma

Az *ENG*- és az *ACVRL1*-mutációk prevalenciája az irodalmi adatok szerint megegyezik [15]. Esetünkben az *ACVRL1*-mutációk némileg gyakoribbnak bizonyultak, amit szintén az alacsony esetszám és az *ACVRL1* c.625+1 G>C alapító mutáció Heves és Borsod megyei halmozódása magyarázhat.

A családspecifikus mutációt és a vad típusú *ENG*/*ACVRL1* gént hordozók aránya (63 : 45) az előbbi csoport túlsúlyát mutatja. Ennek magyarázata az, hogy a családok egy részében egyelőre csak a proband genetikai vizsgálatát végeztük el. A családsszűrést tekintve (a mutációhordozók számából kivonva a probandok számát) a mutáns és a vad típusokat hordozók aránya 41 : 45-re módosul. Ez, továbbá a közel azonos férfi : nő arány és a betegség minden generációban történő megjelenése (1. és 2. ábra) jól jelzi az autoszomális domináns öröklésmenetet. A HHT-ra jellemző életkorfüggő penetranciának megfelelően a mutációhordozók között az átlagéletkor a teljesülő diagnosztikai kritériumok számával együtt nő (5. táblázat) [11].

Mivel a mutációk családspecifikusak, és sok esetben csak a proband, esetleg néhány családtag genetikai eredménye áll rendelkezésre, külön kihívást jelent a mutációk patogenitásának megítélése. A locus-specifikus HHT Mutációs Adatbázisban a patogenitásra vonatkozó klaszszifikáció szubjektív, a honlapon is hangsúlyozott módon az adott variánst feltöltő munkacsoport véleményén és a szakirodalmi eredményeken alapul, továbbá a bővülő ismeretanyag függvényében változhat is [14]. Ezért az ACGS-nek a szekvenciavariánsok patogenitásának megítélésére vonatkozó ajánlásait követtük [24]. Az esetek egy részében a patogenitás már a mutáció lokalizációja vagy jellege alapján egyértelmű (például intron kivágódási helyek –1,2 vagy +1,2 nukleotidjainak pontmutációi, a nonsense és a frameshift mutációk döntő többsége). Más esetekben a patogenitás megerősítésére *in silico* szoftveres becslést és/vagy koszegregációs analízist vé-

geztünk. A legnehezebb a missense mutációk és az ártalmatlan SNP-k elkülönítése, ezért az előbbiekre a betegcsoporttal kor és nem szerint megegyező helyi normálpopulációt is szűrtük [22, 23]. Számos mutáció esetében a patogenitás megítélése több különböző módszer együttes alkalmazásával végezhető el [22]. A direkt igazolás expressziós vizsgálatokkal lehetséges [24].

Az *ENG*-mutáció okozta HHT1 és az *ACVRL1*-mutáció okozta HHT2 tünettana átfedi egymást, bizonyos genotípus-fenotípus összefüggések azonban megfigyelhetők [1, 12, 13]. Ezen összefüggéseket a Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet ellátási területén stratifikált populációs szűréssel azonosított 25 definitív HHT-betegben (12 HHT1- és 13 HHT2-beteg) tudtuk tanulmányozni. A leggyakoribb tünet az orrvérzés, ennek penetranciája 10 éves korban 50%, 21 éves korban 80–90% [1, 12]. A mi 9–83 éves definitív HHT-betegjeinknél az orrvérzés kivétel nélkül valamennyi esetben jelen volt, de a 4 valószínű HHT-betegből (12–40 év) is észleltük 3-ban. A teleangiectasiák némileg később, a 3. évtizedben jelennek meg [5]. Esetünkben 24 definitív betegben (96%) észleltünk karakterisztikus lokalizációjú teleangiectasiákat. A pulmonalis AVM-k HHT1-betegekben gyakoribbak (52–63% *versus* 14–29%) [1, 15, 28]. Esetünkben a pulmonalis AVM összp prevalenciája 28% volt (a HHT1-betegek között 58%, a HHT2-betegek között 0%); ez beteganyagunkban egyszeri és hirtelen jelentkező, konzervatív kezelésre szűnő véres köpetet, polyglobuliát és egy családban két esetben is agytályogot okozott. A szakirodalom szerint a cerebrális AVM-k is a HHT1-ben gyakoribbak (9–24% *versus* 2–4%). Cerebrális AVM-t a stratifikáltan szűrt beteganyagban nem észleltünk, a teljes beteganyagban is egyetlen HHT1-betegben (47 éves nő) detektáltunk egy hányingert és szédülést okozó, thalamusra lokalizálódó AVM-t. A tüneteket okozó hepaticus AVM HHT2-betegekben gyakoribb (0–5,2% *versus* 6,2–27,7%), a hepaticus AVM-k többsége azonban tünetmentes [1, 13, 15]. Esetünkben is valamennyi hepaticus AVM (HHT1: 8,33%, HHT2: 46,15%) tünetmentes volt.

Két gyermekben definitív, kettőben valószínű HHT igazolódott (6. táblázat). Három mutációhordozó kisdéd egyelőre tünetmentes. Esetünkben a későbbiekben számítani lehet a HHT kialakulására, AVM-szűrésük a lehető leghamarabb elvégzendő. Ugyanakkor 7 gyermek nem hordozza a családspecifikus mutációt, mely 5 esetben egyértelműen patogén. A HeB1-családban pedig a mutációt nem hordozó 2 gyermek – elvégzett koszegregációs analízis alapján – 99,21% valószínűséggel nem fog HHT-ban szenvedni.

Alapító hatást két mutáció esetén észleltünk egyértelműen. Az *ACVRL1* c.625+1 G>C esetén 5 családot a mutáns allélra tervezett intragénikus, illetve az azt határoló extragénikus lokalizációjú markerekkel vizsgálva mind a 20 mutációhordozó egyénben teljesen megegyező haplotípus igazolódott; a közös őst genealógiai vizsgálattal (ősfakutatás) sikerült is azonosítani egy 1779-

ben kötött házasság révén [29]. Később egy hatodik család két definitív HHT-betegében is ezt a mutációt találtuk, esetünkben az első 5 családdal közös származás biztosra vehető. Az *ENG* c.817-2 A>C mutációt hordozó két család ősfakutatása révén 3 testvérpárt is sikerült azonosítani mint lehetséges közös őst. Egy harmadik mutáció (*ACVRL1* c.265 T>C) három, egymást nem ismerő család probandjában is igazolódott. Esetünkben egy, az ősök között előforduló azonos ritka vezetéknév vetheti fel a közös ős lehetőségét. Az alapító hatás jelentősége egyrészt az, hogy minél nagyobb az azt hordozó egyének száma, annál jelentősebb mértékben befolyásolja az adott régióban az *ACVRL1/ENG* prevalencia megoszlását és általa a HHT már részletezett fenotípusát. Másrészt az alapító hatás jelenléte egy régióban egyszerűsítheti az onnan származó új HHT-probandok genetikai vizsgálatát: ezeket a betegeket az első lépésben az alapító hatásra lehet szűrni, ami lényegesen gyorsabb és olcsóbb, mint az *ENG* és az *ACVRL1* teljes szekvenciaanalízis [22].

## Következtetések

Mit várhatunk és mit nem várhatunk a genetikai vizsgálatról a HHT diagnosztikájában? A mutáció korfüggő penetranciája alapján a (többnyire fiatal) tünetmentes családtagokban a genetikai szűrővizsgálattal patogén mutáció esetén egyértelműen, valószínű patogén mutáció esetén bizonyos valószínűséggel meg tudjuk mondani, kinél lehet a későbbiekben a kórkép kialakulásával számolni. Ehhez hasonlóan, tüneteizény vagy nem egyértelmű tünetekkel rendelkező személyekben (például ritkán jelentkező orrvérzés, egy-egy teleangiectasia-szerű bőrelváltozás akár nem karakterisztikus lokalizációban) a genetikai vizsgálat tisztázhatja a HHT tényét. Egyes szerzők a patogén mutáció meglétét mint önálló diagnosztikai kritériumot javasolják bevezetni a klinikai Curacao-kritériumok kiegészítéseként [13, 28]. A jellegük alapján nem egyértelműen patogén mutációk esetén törekedni kell a patogenitás megítélésére. Azokban a ritka esetekben, amelyekben a klinikailag egyértelmű HHT ellenére sem igazolható mutáció, a családtagok szűrését a Curacao-kritériumok alapján kell elvégezni. A mutáns locusnak prognosztikai értéke sem a penetrancia, sem az AVM-k lokalizációja vonatkozásában nincs, mivel a HHT1 és a HHT2 tünettana átfedi egymást. Az alapító mutációk ismerete az adott régióból származó új HHT-családok genetikai vizsgálatát nagymértékben egyszerűsítheti.

*Anyagi támogatás:* A közlemény tárgyát képző tudományos munka a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFI-OTKA K116228) és az Emberi Erőforrások Minisztériuma (GINOP-2.3.2-15-2016-00039) anyagi támogatásával készült.

**Szerzői munkamegosztás:** M. T.: A betegek fül-orr-gégészeti vizsgálata, a családfák szerkesztése, a kézirat megírása. G. R.: A betegek genetikai vizsgálatának elvégzése és értékelése. Sz. Zs.: A betegek genetikai vizsgálatának elvégzése. J. N.: A betegek belgyógyászati kivizsgálása és hematológiai gondozása. K. Zs., B. L.: A betegek radiológiai vizsgálata. B. P.: Az alapító mutációt hordozó családok genealógiai vizsgálata. R. T., K. T.: A betegek fül-orr-gégészeti vizsgálata, a kézirat szerkesztése. B. Zs.: A genetikai eredmények validálása, a kézirat szerkesztése. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elővasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: mutations and manifestations. *Am J Med Genet.* 2006; 140: 463–470.
- [2] McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnosis in a new era. *Front Genet.* 2015; 6: 1.
- [3] Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific overview. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 860–871.
- [4] Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000; 91: 66–67.
- [5] Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, et al. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet.* 1989; 32: 291–297.
- [6] McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF- $\beta$  binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type I. *Nat Genet.* 1994; 8: 345–351.
- [7] Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase I gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet.* 1996; 13: 189–195.
- [8] Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in *MADH4* (*SMAD4*). *Lancet* 2004; 363: 852–859.
- [9] Wooderchak-Donahue WL, McDonald J, O’Fallon B, et al. *BMP9* mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 2013; 93: 530–537.
- [10] Wooderchak-Donahue WL, Johnson P, McDonald J, et al. Expanding the clinical and molecular findings in *RASAI* capillary malformation-arteriovenous malformation. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26: 1521–1536.
- [11] Sharathkumar AA, Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia* 2008; 14: 1269–1280.
- [12] Lesca G, Olivieri C, Burnichon N, et al. Genotype-phenotype correlations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: data from the French–Italian HHT network. *Genet Med.* 2007; 9: 14–22.
- [13] Tørring PM, Brusgaard K, Ousager LB, et al. National mutation study among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin Genet.* 2014; 86: 123–133.
- [14] The University of Utah. HHT Mutation Database. Available from: <http://arup.utah.edu/database/HHT> [accessed: December 7, 2018].
- [15] McDonald J, Damjanovich K, Millson A, et al. Molecular diagnosis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: findings in a series tested simultaneously by sequencing and deletion/duplication analysis. *Clin Genet.* 2011; 79: 335–344.
- [16] Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011; 48: 73–87.
- [17] Kim MJ, Kim ST, Lee HJ, et al. Clinical and genetic analyses of three Korean families with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *BMC Med Genet.* 2011; 12: 130.
- [18] Abdalla SA, Cymerman U, Johnson RM, et al. Disease-associated mutations in conserved residues of *ALK-1* kinase domain. *Eur J Hum Genet.* 2003; 11: 279–287.
- [19] Lesca G, Genin E, Blachier C, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: evidence for regional founder effects of *ACVRL1* mutations in French and Italian patients. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16: 742–749.
- [20] Gallione CJ, Scheesle EA, Reinhardt D, et al. Two common endoglin mutations in families with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Netherlands Antilles: evidence for a founder effect. *Hum Genet.* 2000; 107: 40–44.
- [21] Brusgaard K, Kjeldsen AD, Poulsen L, et al. Mutations in endoglin and in activin receptor-like kinase 1 among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin Genet.* 2004; 66: 556–561.
- [22] Heimdal K, Dalhus B, Rødningen OK, et al. Mutation analysis in Norwegian families with hereditary hemorrhagic telangiectasia: founder mutations in *ACVRL1*. *Clin Genet.* 2016; 89: 182–186.
- [23] Széles G, Vokó Z, Jenei T, et al. A preliminary evaluation of a health monitoring programme in Hungary. *Eur J Public Health* 2005; 15: 26–32.
- [24] Association for Clinical Genetic Science. Practice guidelines for the evaluation of pathogenicity and the reporting of sequence variants in clinical molecular genetics. London, 2013. Available from: [http://www.acgs.uk.com/media/774853/evaluation\\_and\\_reporting\\_of\\_sequence\\_variants\\_bpgs\\_june\\_2013\\_-\\_finalpdf.pdf](http://www.acgs.uk.com/media/774853/evaluation_and_reporting_of_sequence_variants_bpgs_june_2013_-_finalpdf.pdf) [accessed: December 1, 2018].
- [25] Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, et al. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods* 2014; 11: 361–362.
- [26] Desmet FO, Hamroun D, Lalande M, et al. Human Splicing Finder: an online bioinformatics tool to predict splicing signals. *Nucleic Acid Res.* 2009; 37: e67.
- [27] Møller P, Clark N, Mähle L. A Simplified method for Segregation Analysis (SISA) to determine penetrance and expression of a genetic variant in a family. *Hum Mutat.* 2011; 32: 568–571.
- [28] Komiya M, Ishiguro T, Yamada O, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. *J Hum Genet.* 2014; 59: 37–41.
- [29] Major T, Gindele R, Szabó Z, et al. Evidence for the founder effect of a novel *ACVRL1* splice-site mutation in Hungarian hereditary hemorrhagic telangiectasia families. *Clin Genet.* 2016; 90: 466–467.

(Major Tamás dr.,  
Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76., 3526  
e-mail: majordoki2@gmail.com)