



Genetika Plzeň

Prenatální diagnostika
a lékařská genetika 2020

Vážení kolegové, spolupracovníci, přátelé,

je za námi rok, který se nepodobal žádnému předešlému. Rok, který byl bez nadsázky výjimečný – a to ve všech směrech a oblastech. Pandemie onemocnění covid-19 zasáhla do našich životů nebyvalou měrou – situaci, kdy se nesmíme stýkat se svými blízkými, zřejmě nikdo z nás ještě nezažil. Pro starší z nás bylo uzavření hranic připomenutím hrůzných zážitků z minulosti. Omezení společenského života bylo téměř bezprecedentní.

Profesní život také nabral úplně jiný směr. Naštěstí pro nás jsme se dokázali velmi rychle adaptovat a najít oblasti, kde jsme mohli být nejen profesionální ale hlavně prospěšní. Šlo zejména o rychlé zřízení testovacího místa s tím, abychom mohli ulevit našim spoluobčanům. Testovací místo jsme zřídili na dohled od budovy společnosti Genetika Plzeň a rád bych touto cestou poděkoval všem, kdo se na jejím zřízení a fungování podíleli.

Děkoval bych rád více – všem spolupracovníkům a kolegům, kteří se zasloužili o to, že Genetika Plzeň a Genetika West poskytuje všechny své služby bez omezení i v tak složité době, že naši klienti nepocítili žádná omezení v naší práci, že se všichni mí kolegové, bez ohledu na strach o vlastní zdraví a zdraví svých blízkých, věnovali své práci na profesionální úrovni, s empatií a vstřícností.

Je těžké vyjádřit slovy obdiv a respekt, který k vám všem chovám. Děkuji, že jste dokázali vytrvat i přes náročná opatření a omezení, že považujete svoji práci za poslání stejně tak jako já a přede mnou můj otec.

Vážím si vaší práce, jsem rád, že s vámi mohu spolupracovat.

S úctou,
Petr Lošan

Obsah

4	Obsah
5	Prenatální diagnostika
8	Cytogenetická laboratoř
10	Molekulárně - genetická laboratoř
12	Laboratoř reprodukční genetiky
13	Laboratoř reprodukční imunologie
14	Odběrové pracoviště – MOP

Prenatální diagnostika

V roce 2020 bylo provedeno 719 invazivních vyšetření. Z tohoto počtu bylo provedeno 641 odběrů plodové vody (AMC) a 78 odběrů chloriových klků (CVS).

Invazivní výkony	
celkem AMC	641
celkem CVS	78
kordocentéza	0

Nejčastější příčinou indikace k invazivnímu vyšetření je pozitivní screeningové vyšetření – v 393 případech, nejčastěji se jedná o pozitivní screening I. trimestru ve 322 případech, pozitivní sérum integrovaný test u 49 těhotných a v 22 případech se jednalo o pozitivní screening II. trimestru.

Ve 151 případech bylo provedené invazivní prenatální vyšetření pro USG nález u plodu, v ostatních případech se indikace týkala zátěže v osobní nebo rodinné anamnéze.

Počet výkonů podle indikací

Indikace	Počet
Pozitivní screening I. trimestru	322
Pozitivní sérum integrovaný test	49
Pozitivní screening II. trimestru	22
USG nález	151
Zvýšené riziko z OA nebo RA	163
Léky v těhotenství	12

V 90 těhotenstvích za r. 2020 byla nalezena chromozomální odchylka – numerická chromozomální aberace, mikroleční a mikroduplikační syndromy. Bylo diagnostikováno 193 vrožených vývojových vad USG vyšetřením. 101 těhotenství bylo ukončených ve II. trimestru z důvodu genetické indikace.

Chromozomální nálezy u plodů v roce 2020:

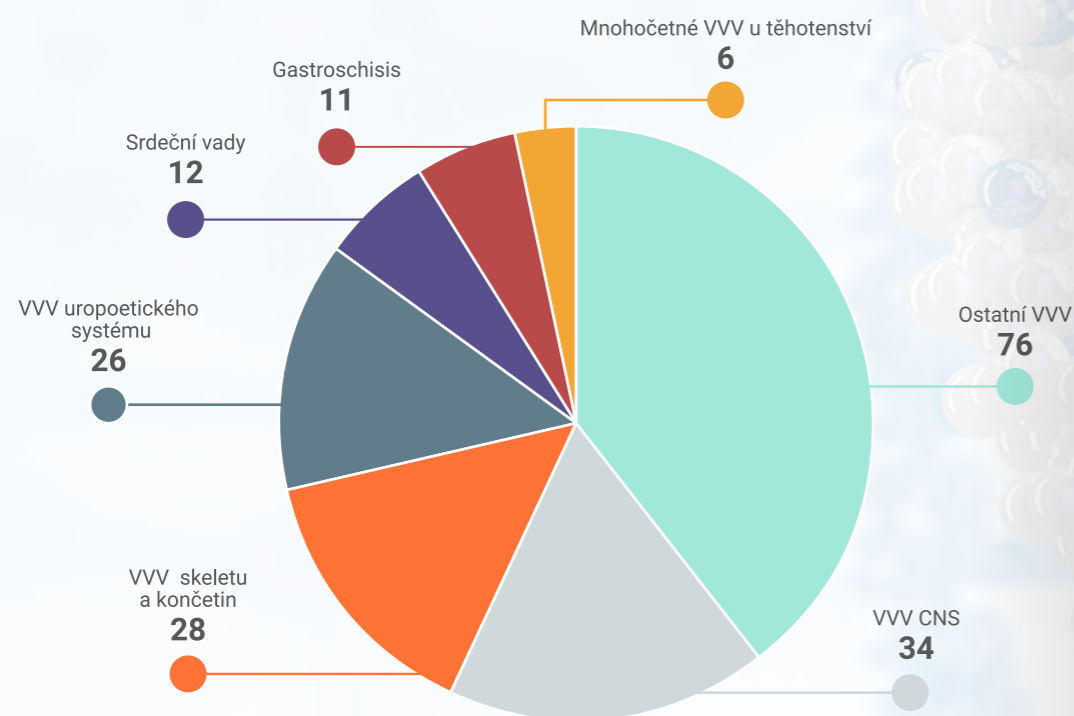
Nález nebalancované chromozomální výbavy byl u 90 plodů, záchytnost z CVS je 27 %, z plodové vody je 5,7 %.

Nejčastějším nálezem je trizomie 21. chromozomu u 22 těhotenství. Průměrný věk těhotné s nálezem M. Down u plodu je 36,7 roku. Průměrná délka těhotenství, kdy byla tato chromozomální aberace zachycena, je 14,1 týdne. Většina nálezů byla odhalena metodou QF PCR a array CGH (čipem), která se stala, i na doporučení odborné společnosti, metodou první volby při prenatálním vyšetření.

U pěti těhotných byl zachycen Edwardsův syndrom, u 2 těhotných triploidie u plodu.

USG nálezy u plodů v roce 2020:

V roce 2020 bylo pro USG nález sledováno 193 těhotenství. Nejčastěji zachycenou VVV u plodů byly VVV CNS u 34 plodů, VVV uropoetického systému u 26 plodů, VVV skeletu a končetin u 28, srdeční vady u 12, gastroschisis u 11 plodů, mnohočetné VVV u 6 těhotenství.



Na následujících kazuistikách ukazujeme vhodnost genetické konzultace a propojení s laboratorními metodami

Kazuistika č. 1:

27letá těhotná přichází ke genetické konzultaci v 16. týdnu gravidity. Hraniční výsledek screeningu I. trimestru od OG s rizikem M. Down 1 z 470 těhotenství a s vyšší hodnotou FbhCG 3,71 MoM. Těhotná byla při konzultaci seznámena s možnostmi dalších vyšetření – serum integrovaného testu, NIPT nebo AMC. Rozhodla se pro amniocentézu, na USG před výkonem pouze nález cyst chorioidálního plexu. Následující den po odběru metodou QF PCR u plodu zachycena trizomie 21. chromozomu a těhotenství bylo v 16. týdnu ukončené na přání těhotné z důvodu genetické indikace.

Kazuistika č. 2:

34letá těhotná, screening I. trimestru negativní, při USG vyšetření v 21. týdnu zjištěna hexadaktylie na obou DK a 1 HK, provedena AMC - arr(1-22,X)x2 normální ženský profil - významné odchylky počtu kopií (CNV) nenalezeny. Nebyla nalezena žádná aberace, která by mohla mít souvislost s USG nálezem. Ve 22. týdnu zjištěna hyperechogenita ledvin, vysloveno podezření na Bardet - Biedl syndrom, provedena konzultace ve FN Motol s MR plodu, kde byl potvrzen obraz nefromegalie, s podezřením na AR dědičné onemocnění ledvin. Těhotenství v 23. týdnu ukončené z důvodu genetické indikace pro nepříznivou prognózu vývoje plodu. Histopatologické vyšetření plodu potvrdilo hexadaktylii a nespecifický patolog. nález na ledvinách. Dodatečně bylo provedeno molekulárně genetické vyšetření DNA plodu metodou NGS a byly zjištěny dvě varianty v *BBS7* genu – jedná se o molekulárně genetické potvrzení Bardet – Biedl syndromu. Dále se jedná o autozomálně recesivně dědičné onemocnění s možnými projevy hexadaktylie, obezity, poškození ledvin, zraku, mentální retardace. U obou partnerů potvrzena 1 z variant v *BBS7* genu, riziko opakování tohoto syndromu v další graviditě je 25 %. Manželé seznámeni s možností podstoupení IVF s PGT-M (preimplantačním genetickým vyšetřením embryí).

Kazuistika č. 3:

33letá těhotná, screening I. trimestru negativní, přišla na USG vyšetření v 21. týdnu. Zjištěny deformity a výrazné zkrácení obou femurů plodu, provedeno UPT ve II. trimestru z důvodu genetické indikace.

Analýzou genů spojených se skeletálními dysplaziemi a osteogenesis imperfecta z izolované DNA z tkáně potráceného plodu zjištěná patogenní sekvenční varianta genu *COL1A1*. Ta je spojována s osteogenesis imperfecta typu III s autozomálně dominantní dědičností. Patologické vyšetření plodu potvrdilo nález na obou femurech. V tomto případě se potvrdila u plodu diagnóza osteogenesis imperfecta typu III, jednalo se o de novo mutaci, kde riziko opakování pro potomky partnerů není významně zvýšené nad riziko populační.

V případě podezření na abnormální USG nález, neváhejte kdykoliv kontaktovat naši ambulanci. Termín konziliárního USG vyšetření bude vyřízen přednostně, maximálně do 2 pracovních dnů. V případě patologického USG nálezu zajistíme AMC/ CVS týž den a výsledky QF PCR do 24 hodin.

Cytogenetická laboratoř

Postnatálně je vyšetření karyotypu na našem pracovišti indikováno zejména z důvodu infertility páru jako prekoncepční vyšetření. Nález abnormálního karyotypu objasňuje příčinu opakovaných spontánních potratů nebo marné snahy o otěhotnění. Vyšetření se také provádí u dětí s poruchami růstu a vývoje a známkami psychomotorické retardace.

V roce 2020 bylo postnatálně vyšetřeno téměř 2000 karyotypů, ve 131 případech doplněno metodou FISH. Cytogeneticky byla nalezena chromozomální aberace ve 44 případech, nejčastěji šlo o translokace. Jako příklad uvádíme Robertsonskou translokaci, v populaci se vyskytující s četností 1 : 700. Pokud je jeden z rodičů nosičem Robertsonské translokace, sám žije plnohodnotný život bez fenotypových projevů. Problémy nastanou při koncepci. Pravděpodobnost neúspěšné koncepce (66%) je vyšší než úspěšné (33% - zdravý přenašeč či jedinec s normálním karyotypem). Při odhalení metodou karyotypování lze ušetřit partnery abortů a nabídnout jim řešení ve spolupráci s IVF centrem.

Postnatální vyšetření metodou array CGH provádíme také v případě konkrétní indikace (psychomotorická retardace/stigmatizace, problémy růstu a vývoje, mnohočetné vrozené vady, zdánlivě balancovaná aberace, upřesnění nalezené aberace, ale i při dovyšetření obou rodičů v případě čipového nálezu u plodu nebo dítěte - objasnění, zda se jedná o aberaci de novo nebo zděděnou apod.)

Díky této metodě bylo v roce 2020 vyšetřeno 422 postnatálních vzorků a 99 vyšetření objasňovalo patologický stav. Je zde na místě také zdůraznit, že od roku 2019 je tato metoda první volbou při vyšetřování vzorků prenatalních. Tento přístup vede ke zrychlení získání výsledku, ale též k jeho vyšší přesnosti.

Metoda	Počet 2020
Stanovení karyotypu	1976
FISH	131
a-CGH	422
Počet chromozomálních aberací	44 (karyotyp) + 99 (a-CGH)

Vyšetření potracených tkání po zamklém potratu

V roce 2020 narostl počet vyšetřených tkání ze zamklých potratů. Vzorek tkáně je nejdříve vyšetřen metodou QF-PCR a posléze dalšími metodami jako je a-CGH. Objasnění příčiny potratu, zvláště u opakovaných abortů, je důležité pro další postup páru při plánování úspěšné koncepce.

Na našem pracovišti jsme v roce 2020 vyšetřili 99 potracených tkání, z nichž u 32 jsme objasnili příčinu potratu. V případě trizomií celých chromozomů pro další koncepci není riziko pro pár zvýšeno. Mezi našimi nálezy byly ale také nálezy nebalancované translokace, které vedly k vyšetření rodičů, tedy objasnění původu balancované translokace jedním z nich a tím i k opatření, jak se dalším potratům vyhnout.

Molekulárně - genetická laboratoř

Stěžejní částí molekulárně genetických vyšetření na našem pracovišti je prekoncepční vyšetření párů.

Testujeme přenašečství nejčastějších autozomálně recesivních (dále jen AR) onemocnění – cystická fibróza (gen CFTR), spinální muskulární atrofie (gen SMN1) a nesyndromová hluchota (gen GJB2). Aby se autozomálně recesivní onemocnění projevilo, je potřeba zdědit vloh od obou rodičů. V případě, že se sejde pár, z nichž každý je zdravým přenašečem pro stejné AR onemocnění, je riziko narození postiženého dítěte 25%. Toto riziko jsme schopni eliminovat pomocí preimplantačního genetického vyšetření v rámci IVF a nebo v případě spontánní koncepce nabídnout prenatalní vyšetření. Z pozitivních záchytů v roce 2020 se nám potvrdila v odborných člancích uváděná poměrně vysoká frekvence přenašečů v populaci: cystická fibróza - 1:25, spinální muskulární atrofie - 1:35, nesyndromová hluchota (gen GJB2) - 1:40.

Další neméně důležitou část testovaných vzorků představuje vyšetření 22 genů nejčastěji spojovaných s predispozicí k dědičným nádorovým syndromům, především hereditárnímu karcinomu prsu, ovária a střeva. Nejvíce mutací bylo nalezeno v notoricky známých genech *BRCA1,2*. Dalšími často mutovanými geny byly gen *CHEK2* a geny spojené s Lynch syndromem (karcinom střeva), což potvrzuje nezbytnost testování většího počtu genů u postižených rodin.

Dále vyšetřujeme vrozené mutace trombofilních stavů (Leiden, Protrombin), predispozice k potravinovým intolerancím (laktózová intolerance, celiakie), dědičnou poruchu metabolismu bilirubinu (Gilbert syndrom), vrozenou poruchu metabolismu železa (hemochromatóza) atd. Vyšetření, která se v naší laboratoři neprovádějí, zajišťujeme v jiných spolupracujících laboratořích.

Metoda	počet	z toho pozitivní záchyt
QF PCR (PV, CVS, BS, potraty)*	1012	49
NIPT	180	1
LEIDEN	1276	164
PROTROMBIN	1242	42
MIKRODELECE CHOMOZOMU Y	95	3
GILBERT SYNDROM	40	34
ONKO PANEL	171	51
ONKO GENY - již známá mutace v rodině	58	24
CYSTICKÁ FIBRÓZA	684	32
SYNDROM FRAGILNÍHO X	60	7
LAKTOZOVÁ INTOLERANCE	23	4
NESYNDROMOVÁ HLUCHOTA (GJB2)	598	15
HEMOCHROMATÓZA	14	1
CELIAKIE	35	24
SPINÁLNÍ MUSKULÁRNÍ ATROFIE	693	20
RH FAKTOR U PLODU	152	60**
NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROM	2	0
HLA B27 (BECHTĚREV)	46	6
PATERNITY	133	-
VZORKY ODESLANÉ DO SPOLUPRACUJÍCÍCH LABORATOŘÍ	377	-

*Testování nejčastějších aneuploidií

**Počet RH negativních plodů

Laboratoř reprodukční genetiky

Od července 2020 je nově součástí společnosti Genetika Plzeň Laboratoř reprodukční genetiky specializující se na genetická vyšetření spojená s problémy lidské reprodukce. Laboratoř navazuje na činnost Genetické laboratoře IVF Zentren Prof. Zech a stále úzce spolupracuje s centrem asistované reprodukce IVF Zentren Prof. Zech – Pilsen (nyní ProCrea Swiss IVF Center - Pilsen).

I nadále nabízíme všechny dostupné typy preimplantačního genetického testování (PGT).

Preimplantační genetické vyšetření je soubor laboratorních metod, které umožňují vyšetřit genetickou výbavu embryí vzniklých mimotělním oplodněním (in vitro fertilizací) ještě před jejich zavedením (transferem) do dělohy. Vyšetření je prováděno po odběru (biopsii) jedné nebo více buněk v raných fázích vývoje embrya.

Preimplantační vyšetření je nejčastěji zaměřeno na náhodné **nově vzniklé genetické změny (aneuploidie)**, které mohou negativně ovlivnit úspěšnost IVF léčby či způsobit narození dítěte s mentálním a/nebo tělesným postižením (**PGT-A**), ale zároveň může cílit i na genetické choroby, které se v rodině již vyskytují (**PGT-SR**, pro detekci nebalancovaných forem familiárních chromosomových aberací nebo **PGT-M** pro vyloučení v rodině přenášeného monogenního onemocnění).

V roce 2020 bylo přijato k analýze PGT 606 vzorků embryí 144 reprodukčních párů. 67 % (407/606) z nich tvořily vzorky ze zahraničních center Nextclinics. Vyšetření PGT-A tvořila 46 %, PGT-SR 26 % a PGT-M 28 %.

Nově zavádíme, za použití nejmodernějších vyšetřovacích technik, podrobné **genetické vyšetření budoucích rodičů - Carrier screening**, díky kterému můžeme významně snížit riziko narození dítěte s monogenním onemocněním. Při zjištění zvýšeného rizika pro určité genetické onemocnění je indikováno preimplantační vyšetření, které spolehlivě určí embrya bez genetické zátěže a zajistí narození zdravého potomka.

Laboratoř reprodukční imunologie

V poradně pro imunologii reprodukce a laboratořích imunologie reprodukce jsme vyšetřili celkem 698 žen a 461 mužů se sníženou plodností.

Vyšetření u žen

U všech žen se sníženou plodností sledujeme jejich auto- a iso- imunitní procesy vyšetřováním panelu antifosfolipidových protilátek (celkem 16), protilátek proti obalu vajíčka (zona pellucida) a buňkám vaječníku (antiovariální) a dále sledujeme protilátky proti spermii. U pacientek opakovaně potrácejících pak rozšiřujeme panel na další možné autoimunitní reakce proti hormonům štítné žlázy, anti TG, hladiny IgA, apod., u vybraných infertilních pacientek pak vyšetřujeme slizniční (endometriální) NK buňky a v případě patologických nálezů nastavujeme vhodnou imunoterapii. Znalost gynekologických, hormonálních a genetických poměrů u pacientky je nespornou výhodou její další léčby a fertilitní prognózy.

Vyšetření u mužů

U mužů z párů pro sníženou plodnost se zaměřujeme nejen na vlastnosti spermioqramu jako takového hodnoceného podle příručky WHO včetně morfologických změn spermií, ale současně sledujeme autoimunitní znak - přítomnost/nepřítomnost spermaglutinačních protilátek a kvalitu akrozómu (intraakrozomálních enzymů), tedy té části spermie, která je přímo zodpovědná za začátek oplodnění. Podle výsledků pak nastavujeme příslušnou léčbu a pacienta dál sledujeme.

Celý pár

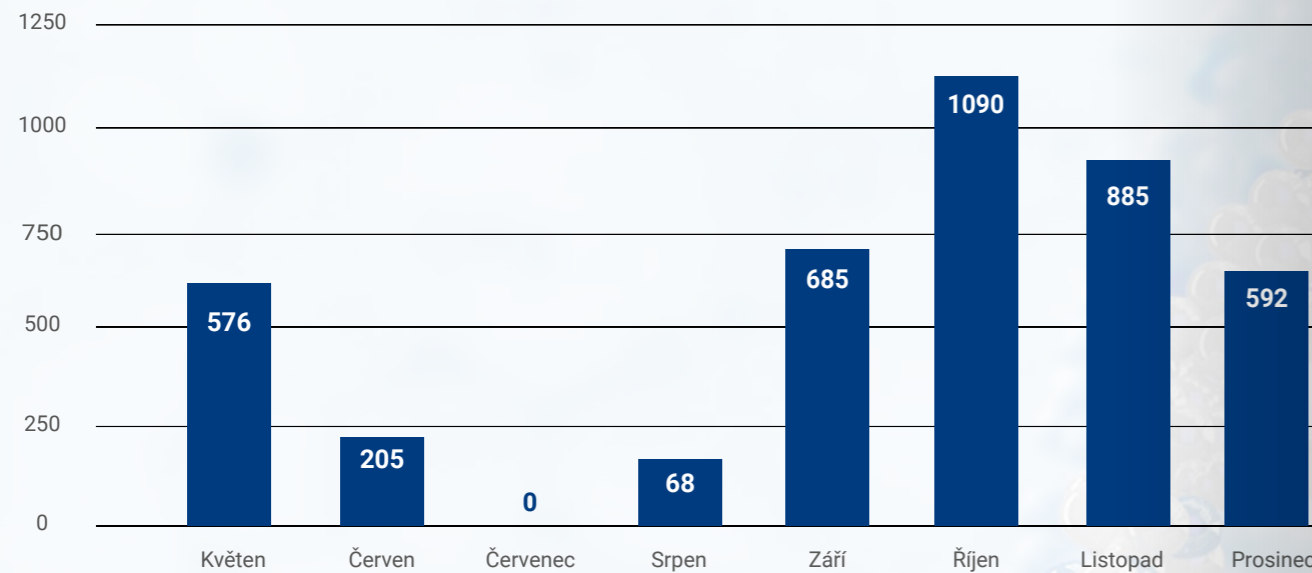
Pár se sníženou plodností je pak sledován nejen z hlediska klinických ale i laboratorních výsledků.

Počet vyšetřených žen	698
Počet vyšetřených mužů	461
Spermioqram IMUNO	461
Spermioqram nativ Genetika	462
Patologie morfologie spermií více než 10 % (počet)	46
Patologie morfologie spermií více než 30 % (počet)	13

Odběrové pracoviště – MOP

Pracoviště bylo otevřeno v květnu 2020, kdy se odebíraly pouze PCR testy, které zpracovává naše sesterská společnost BIOLAB. Na měsíc jsme odběrové pracoviště zavřeli, neboť jsme si mysleli, že pandemie už pomine. Ovšem v srpnu se otevřelo znovu. Od prosince jsme začali provádět i antigenní test. Od roku 2021 poskytujeme i antigenní vyšetření.

Počet odběrů 2020:





www.genetika-plzen.cz