

Genetika v pediatrii

MUDr. Antonín Šípek Jr, Ph.D.

*Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN,
Fakultní Thomayerova nemocnice, Oddělení lékařské genetiky*



antonin.sipek@lf1.cuni.cz

Lékařská genetika

- Primárně **diagnostický obor**, zajišťuje ambulantní genetické vyšetření (konzultaci) pacienta a jeho rodiny a případně následné genetické laboratorní vyšetření.
- **Ambulantní genetické vyšetření** může vyžádat každý lékař (registrující lékař i specialista).
- **Genetické laboratorní vyšetření** může zpravidla indikovat pouze lékař odbornosti 208 – lékařská genetika (výjimky a obecné podmínky úhrady určují zdravotní pojišťovny).
- Hlavním úkolem genetického vyšetření v pediatrii je **potvrzení či vyloučení genetické příčiny** klinických obtíží dětského pacienta. V případě pozitivního nálezu pak následuje konzultace/vyšetření rodičů s upřesněním rizik pro event. další plánované potomky.
- Lékařská genetika nezajišťuje dispenzární péči o pacienty s geneticky podmíněnými onemocněními.

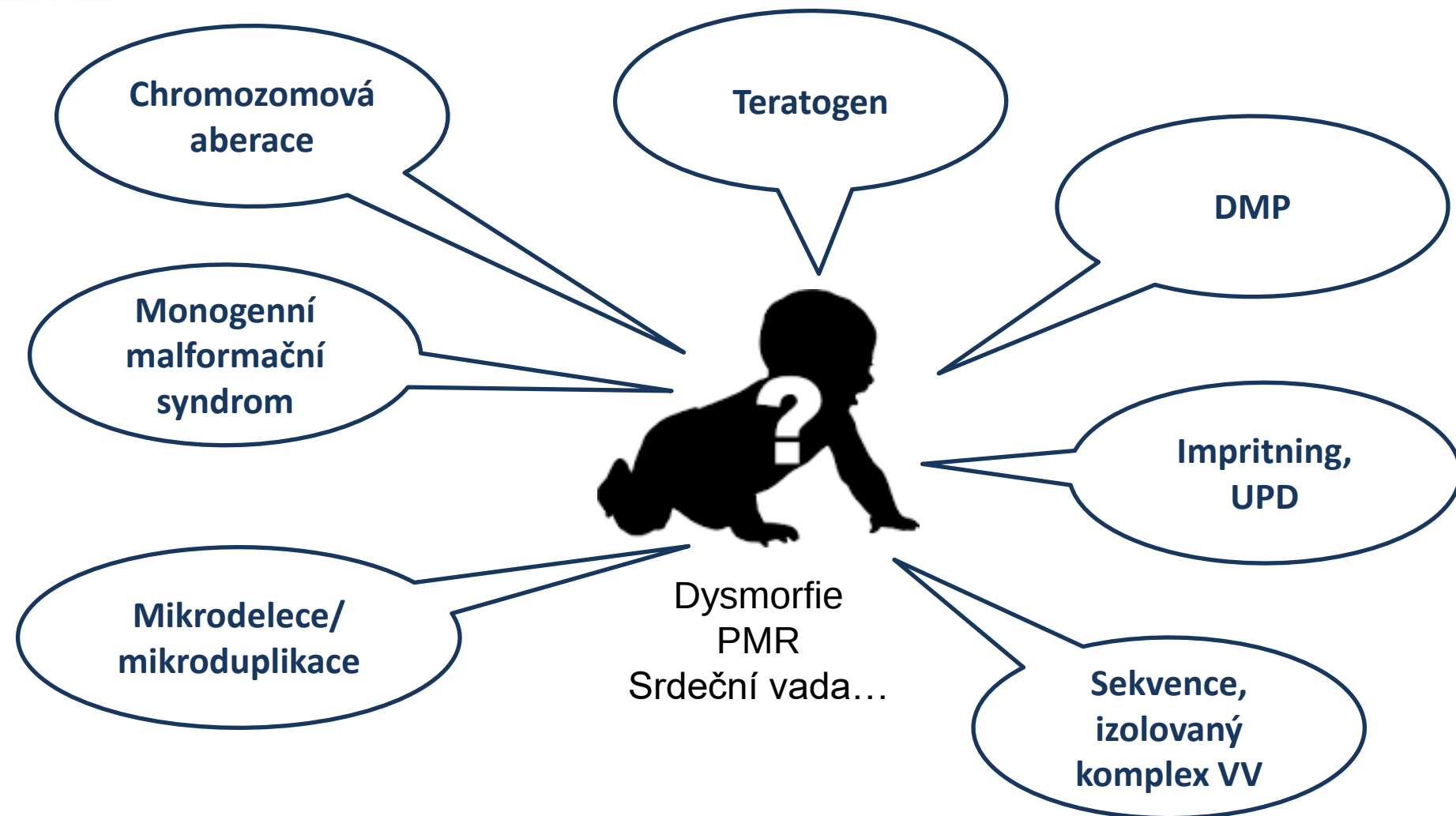
Nejčastější indikace

- **Malý vzrůst, neprospívání**
- **Dysmorfie, orgánové VV**
- **Psychomotorická retardace**
- **Vývojové poruchy (např. autismus)**
- **Poruchy sexuálního vývoje**

Nejčastější věk

- Prenatální diagnostika (13-15. GT – I. Screening)
- Prenatální diagnostika (20-24. GT – II. Screening)
- Novorozenci (VVV, hypotonie, DSD...)
- Předškoláci (Poruchy růstu, poruchy PMV)
- Adolescenti (Poruchy puberty, kardiogenetika)

Diferenciální diagnostika



Diferenciální diagnostika

Genetika dříve



„phenotype first“



Genetika dnes



„genotype first“

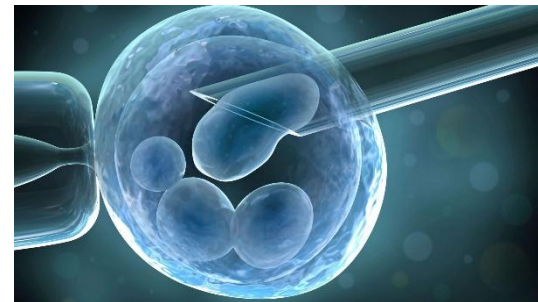


Obrazová analýza



- **Preimplantační**

(Blastocysta, pólové tělísko)



- **Prenatální**

(Plodová voda, choriové klky, fetální krev)



- **Postnatální**

(Periferní krev, kostní dřeň, bukální stěr,
kožní či jiná biopsie)



Screeningová vyšetření

- Screening z genetického pohledu je především zaměřen na numerické chromozomální aberace a strukturní vývojové vady plodu.
- Screening je t.č. v České republice prováděn nejednotně (problematické je screeningové vyšetření prvního trimestru, které není dostupné všem těhotným).
- Hlavními metodami screeningu jsou:
 - Biochemické vyšetření speciálních markerů z krve matky
 - Ultrazvukové vyšetření plodu (zahrnuje změření ultrazvukových markerů a také celkové hodnocení struktury plodu).
- Výstupem screeningu je výpočet rizika. Principem výpočtu je porovnání naměřených hodnot (přepočtených na gestační týden a hmotnost matky) s výsledky populačních studií.

Prenatální diagnostika v ČR

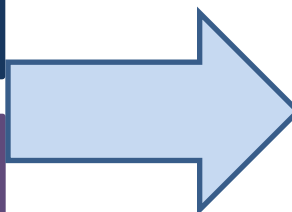
Kombinovaný screening 1. trimestru

- PAPP-A
- Free-beta hCG
- NT rozměr
- (event další markery: NB, TRI atd.)
- Výstupem jsou rizika: T21/T13/T18



Biochemický screening 2. trimestru

- AFP
- uE3
- Total hCG
- Výstupem je riziko T21 a NTD



Integrovaný screening

- Zahrnuje společné zhodnocení markerů prvního i druhého trimestru.
- Výstupem je riziko T21 a NTD

Ultrazvukový screening

- Součástí kombinovaného prvotrimestrálního screeningu (11-13 GT) – jeli proveden.
- Samostatně v cca. 18-22 GT.
- **Markery chromosomových aberací**
 - Hyperechogenita střeva
 - Duodenální atrezie - “double-bubble sign”
 - Zkrácení fetálního femuru (popř. i humeru) - diskrepance v biometrii plodu
 - Cysty chorioidálního plexu
 - Vrozené srdeční vady – nejč. defekt komorového septa
 - Echogenní intrakardiální fokus
 - Dvě cévy pupečníku

Screening – Integrace

Imunodiagnostická laboratoř IDL s.r.o.
Washingtonova 1622/9
110 00 Praha 1
Tel.: 270 003 261, 731 115 583

SCREENING VAD NEURÁLNÍ TRUBICE A DOWNOVY CHOROBY

Datum zprávy 24 11 17

Příjmení :

Jméno :

RC :

Datum narození :

PM :

11.08.17

Termín :

12.05.18

Datum odběru :

23.10.17

Datum 2. odběru :

20.11.17

Číslo vyšetření :

Zdravotní pojišťovna :

Lab. číslo 2.vzorku :

Adresa zprávy :

MUDr. Neumannová Helena

FNB - gyn. por. klinika

Budínova 2

180 81 Praha 8

KLINICKÉ ÚDAJE A VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ

Věk matky v termínu porodu :

30 let

UZ vyšetření(CRL) :

75,8 mm dne 08.11.17

Gest. stáří při 1.odběru :

10 týden 3 den (podle PM)

11 týden 2 den (dle CRL)

Gest. stáří při 2.odběru :

14 týden 3 den (podle PM)

15 týden 2 den (dle CRL)

Odhad gestace :

Odhad dle UZ (CRL)

Váha :

67 kg

Hodnota MS-AFP :

22,8 iu/mL 0,86 MoM

Hodnota uE3 :

2,26 nmol/L 0,93 MoM

Hodnota Total hCG :

64,2 kiu/L 1,31 MoM

Hodnota Freeβ-hCG :

32,1 ng/mL 0,69 MoM

Hodnota PAPP-A :

1,16 iu/L 0,65 MoM

Nuchal rozměr :

3,13 mm 1,95 MoM

Nosní kost plodu :

Bez zprávy

INTERPRETACE

Výsledek :

Důvod :

Riziko M.Down :

Riziko NTD :

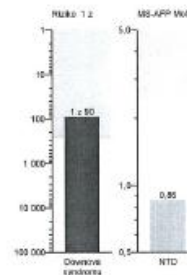
*****SCREENING POZITIVNÍ*****

Zvýšené riziko M.Down

1 z 90 (v termínu)

1 z 2 700

Poznámky : Riziko M.Down očekávané pouze vzhledem k věku matky je (1 z 930)



Screeningové testy

Falešná pozitivita a výtěžnost

	Falešná pozitivita při 85% výtěžnosti	Výtěžnost při 5% falešné pozitivitě
Integrovaný/sekvenční test	0,8 - 1,2 %	94%
Sérum integrovaný test	2,7 - 5,2 %	85%
Kombinovaný test	3,8 - 6,8 %	85%
Triple nebo double test	9,3 - 14 %	69%

Rozmezí u FP závisí na týdnu těhotenství, ve kterém je test prováděn

Abnormální výsledky



39 let v době
porodu, screening
negativní



30 let, pozitivní
screening, riziko
T21: 1:90



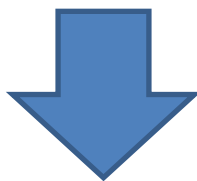
36 let v době
porodu, screening
negativní, ve 20. GT
VCC (AVD) na USG



32 let v době porodu,
screening negativní,
v anamnéze 2x SAB,
1x MAB



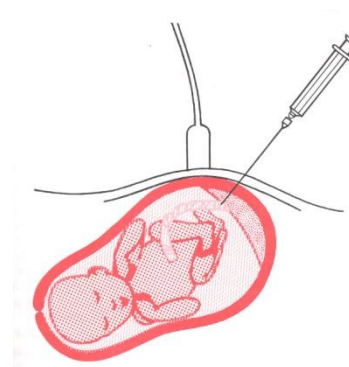
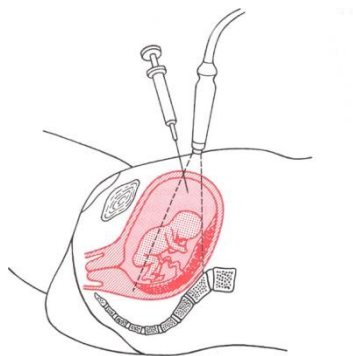
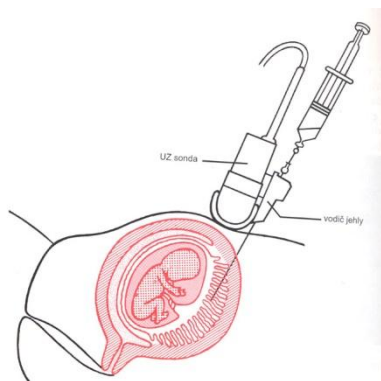
22 let v době porodu,
screening negativní,
ale NT 3,9 mm



Genetická
konzultace

Invazivní diagnostika

- CVS: cca 10 – 14. GT
- AMC: od 15-16. GT
- CC: od 18-20. GT

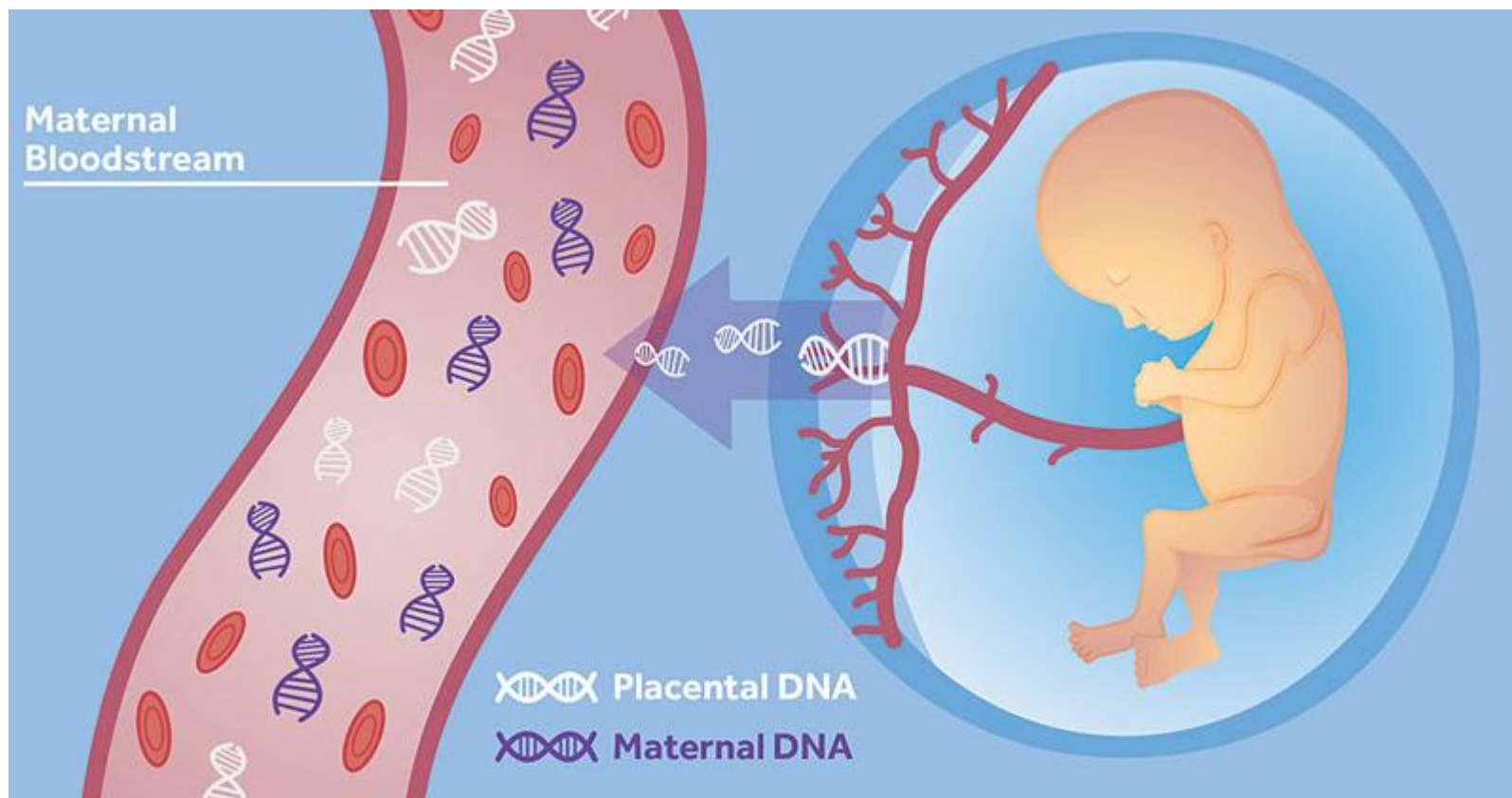


Invazivní diagnostika

- Standardně: QF-PCR (13,18,21,X,Y) + microarray (aCGH / SNP-array), někdy event. stále karyotyp
- Cíleně (při známé mutaci/jasném fenotypu): cílené molgen vyšetření

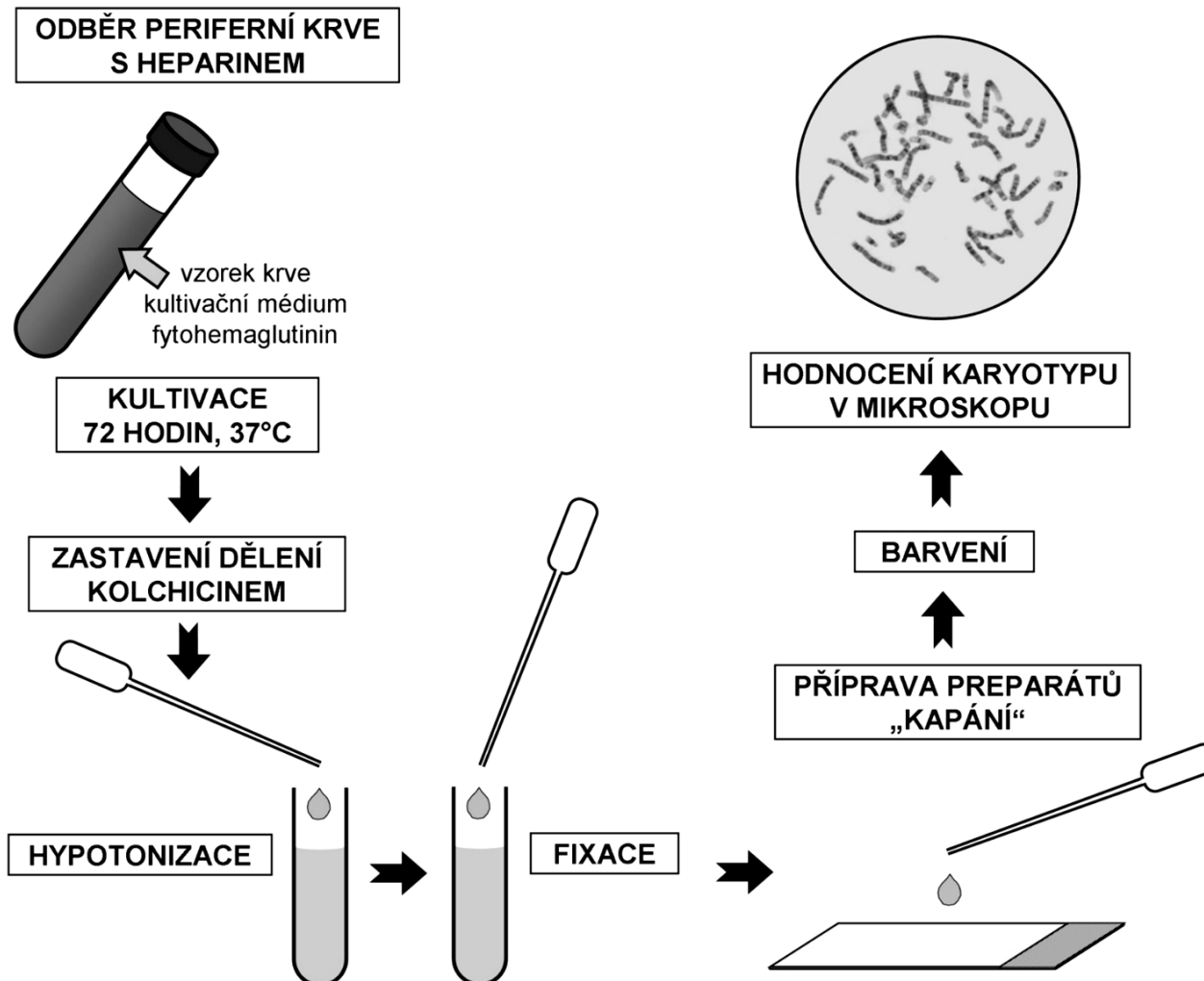
NIPT

Non-invasive prenatal testing

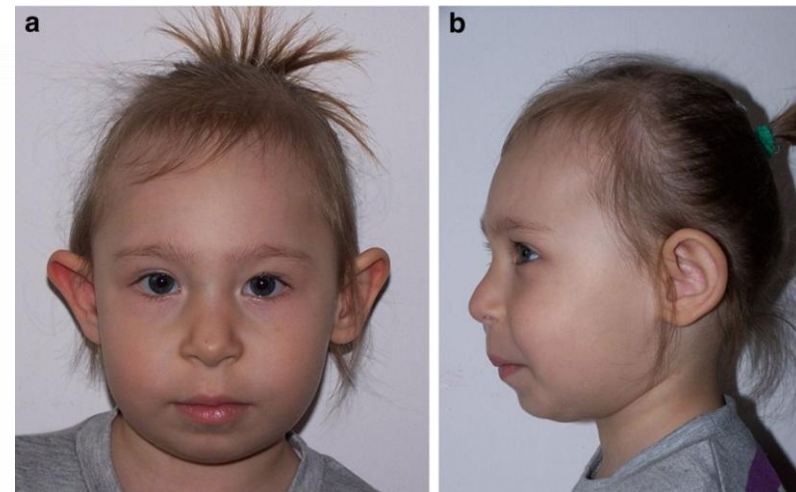


Chromozomové aberace

Cytogenetické vyšetření



Klasické barvení

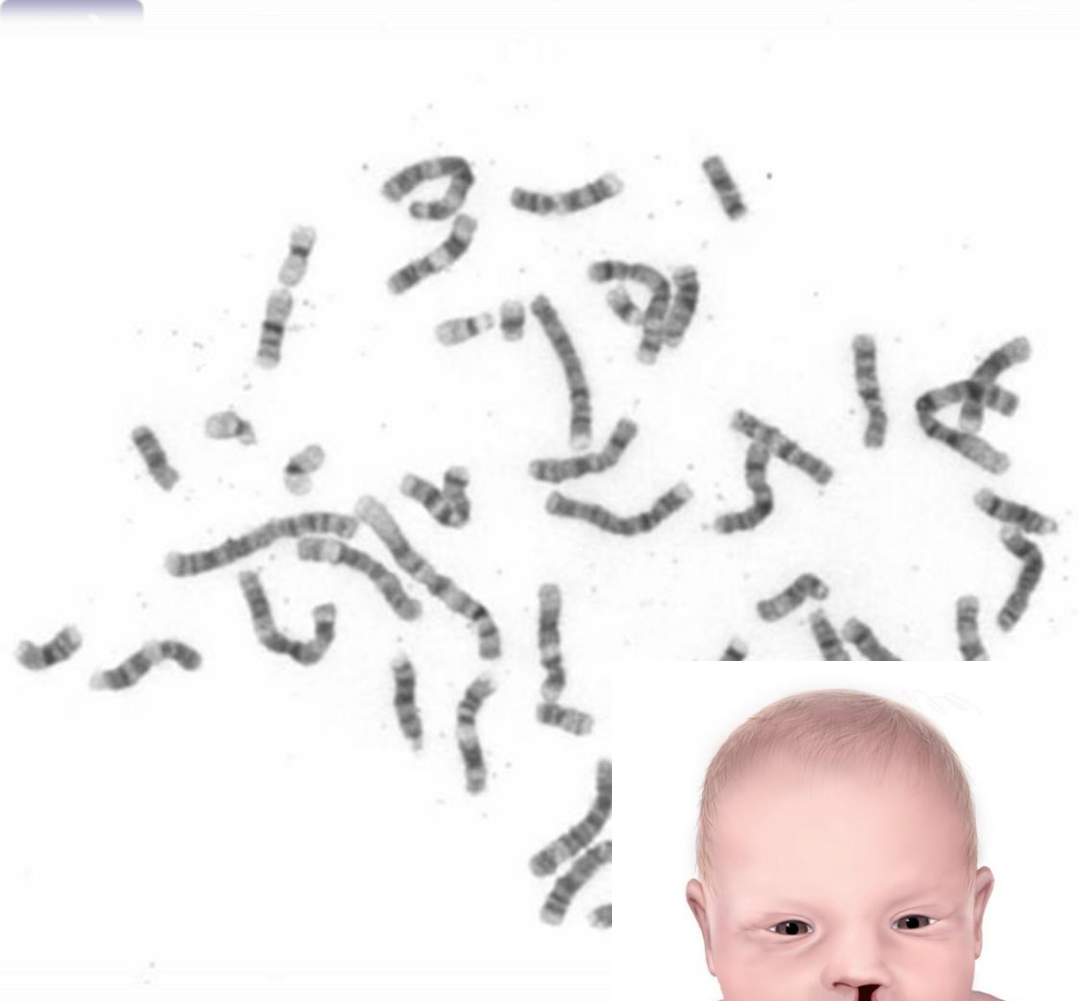


Nijmegen breakage syndrom

Příklad syndromů chromozomální instability

Mikrocefalie, dysmorfie, PMR

G-pruhování



- Necílené celogenomové vyšetření
- Jako jediné ukáže strukturu chromozomů včetně balancovaných přestaveb
- Důležité pro dg. mozaicismu
- Z dnešního pohledu nedostatečná rozlišovací schopnost pro detekci delecí/duplikací (cca. 5-7 MB)

Wolf-Hirschhorn syndrom

Delece terminální části 4p

Rozštěpy, dysmorfie, PMR, mikrocefalie, epilepsie

Chromozomové aberace



FIGURE 3. A, Brushfield spots. B, Loose nuchal skin. C, Wide space between toes 1 and 2. D, Poor tone. E and F, Accentuation of typical face when crying. (E and F, Courtesy of Dr. Marilyn C. Jones, Children's Hospital, San Diego.)

Chromozomové aberace



A



B



C

FIGURE 1. Down syndrome. A-C, Young infant. Flat facies, straight hair, protrusion of tongue, single crease on inscribed fifth finger.



A



B



C

FIGURE 2. A, Clenched hand with index finger overlying third; hypoplasia of fingernails. B, Dorsiflexed short hallux. C, Prominent calcaneus and postaxial polydactyly.

Chromozomové aberace

20 A. Chromosomal Abnormality Syndromes



A

B

C



D



E



F

FIGURE 1. A–F, Two newborn children with Trisomy 13 syndrome. Note sloping forehead with variable defect in facial development.

Turnerův syndrom

- Monozomie chromozomu X
- 45,X
- 45,X/46,XX (event. /47,XXX)
- 45,X/46,XY
- 46,X,del(Xp)
- 46,X,iso(Xq)
- 46,X,r(X)



Completely absent
(45,X)



Partially absent

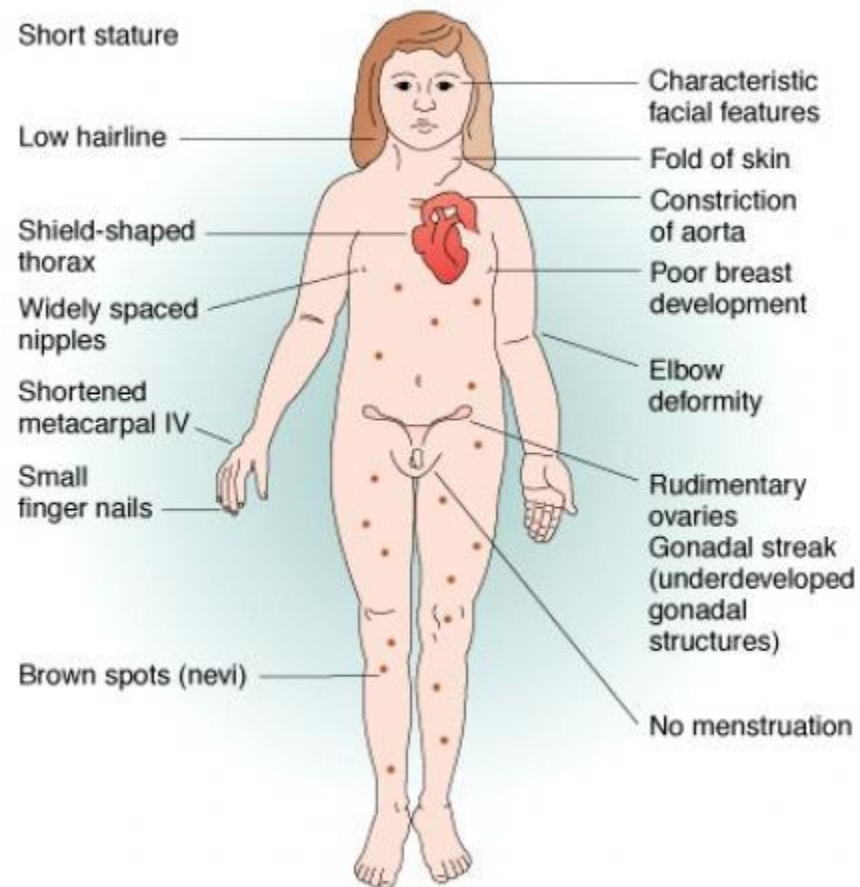


Forms an
isochromosome
(isoXq)



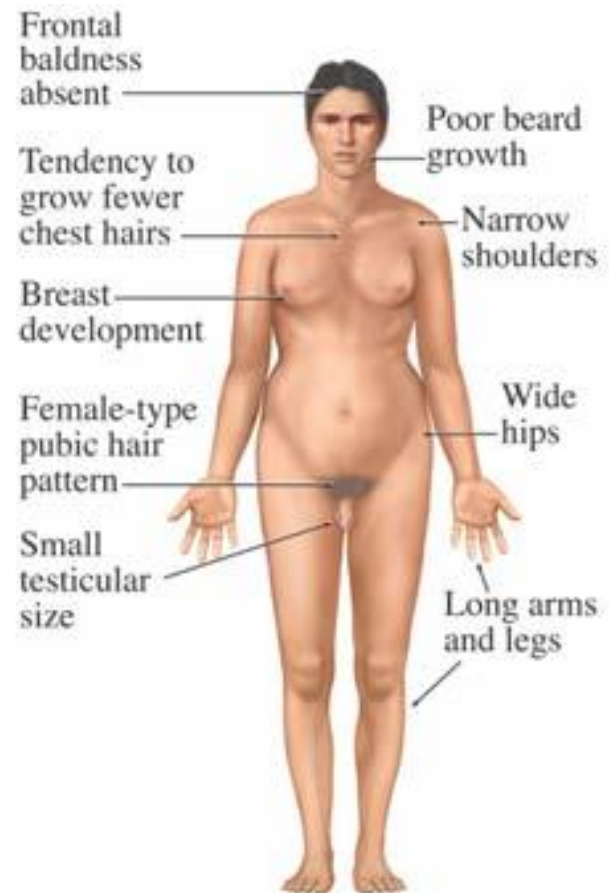
Ring formation (rX)

Turnerův syndrom

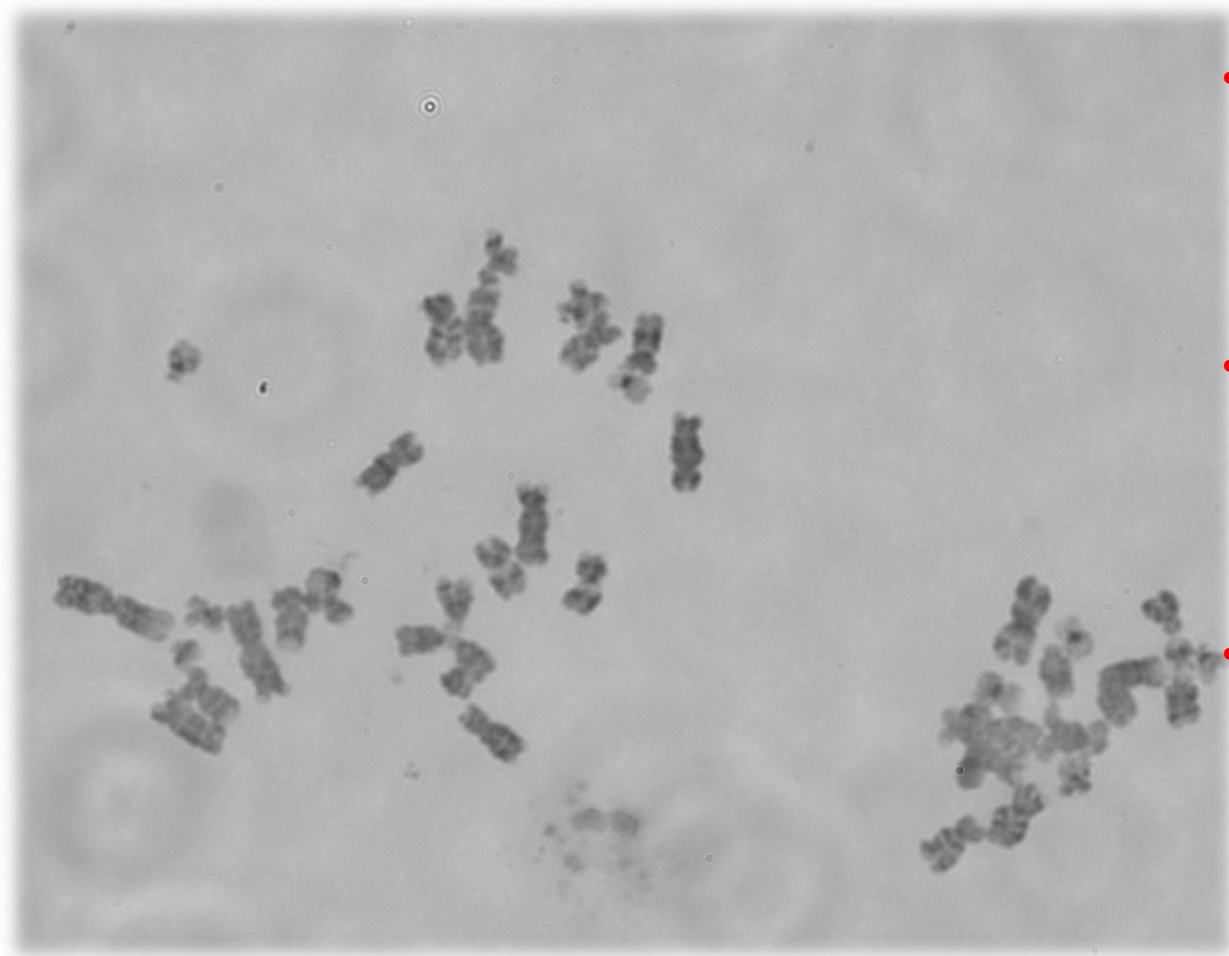


Klinefelterův syndrom

- Nadpočetný X chromozom u muže
- 47,XXY
- 47,XXY/46,XX
- 48,XXXY
- 49,XXXXY

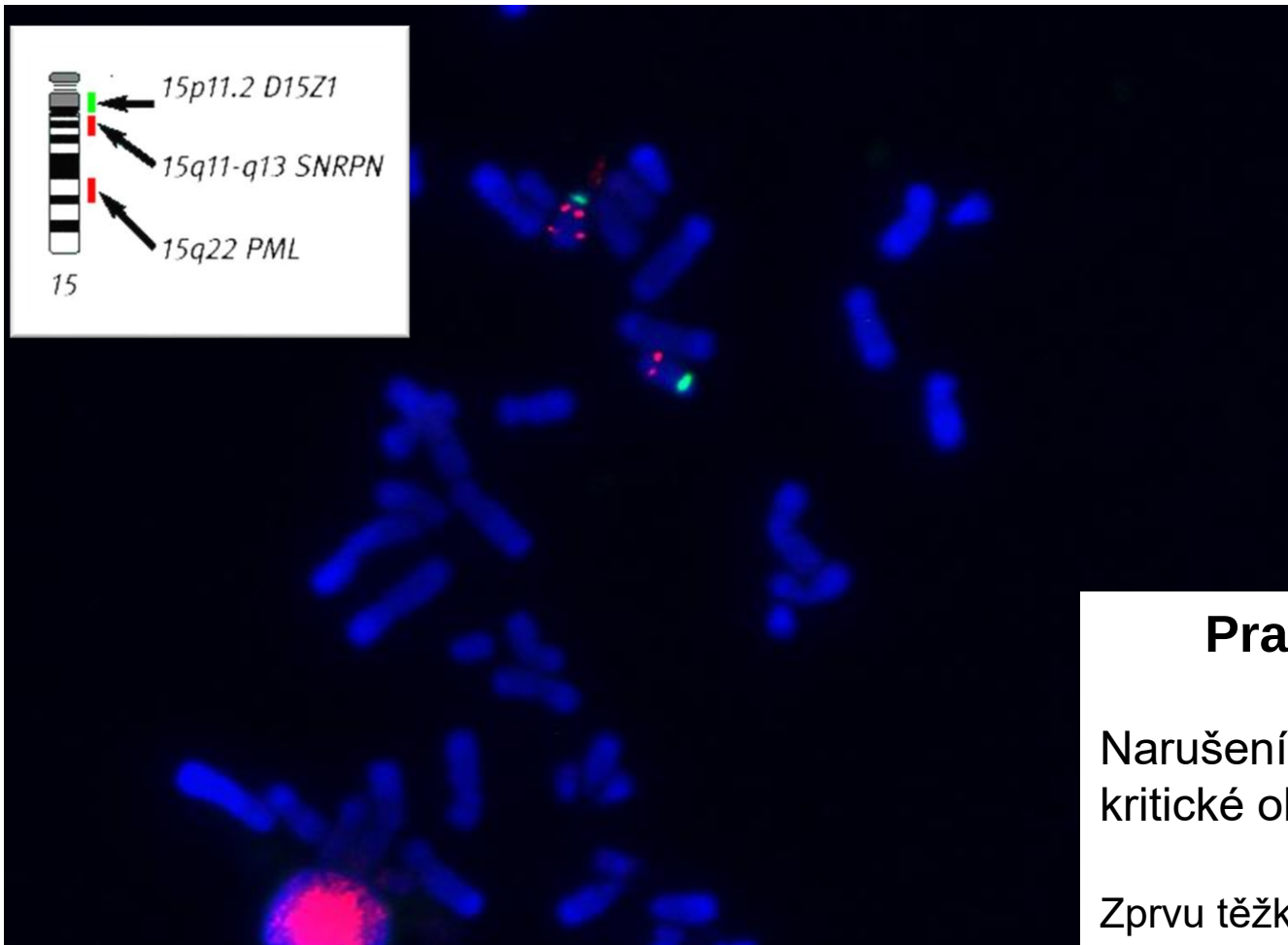


G-pruhování (CVS)



- Kvalita vyšetření v rámci prenatalní diagnostiky je proměnná a leckdy nevyhovující
- Po vyloučení nejčastějších typů aberací (aneuploidie) je možné jen limitovaně vyloučit delece/duplikace.
- Od 1.1. 2020 SLG ČLS JEP doporučuje po negativním QF-PCR provést místo karyotypu rovnou microarray.

FISH



Prader-Willi syndrom

Narušení exprese **paternální** kopie kritické oblasti na 15q11

Zprvu těžká hypotonie a neprosívání, dysmorfie, následně hyperfagie, obezita, malý vzrůst, hypogonadismus

Modelový příklad – Epigenetika – PWS/AS region

Prader-Willi syndrom

Novorozenecká hypotonie, neprospívání, malý vzrůst, hypogonadismus, hyperfágie, sekundární obezita, PMR, poruch chování

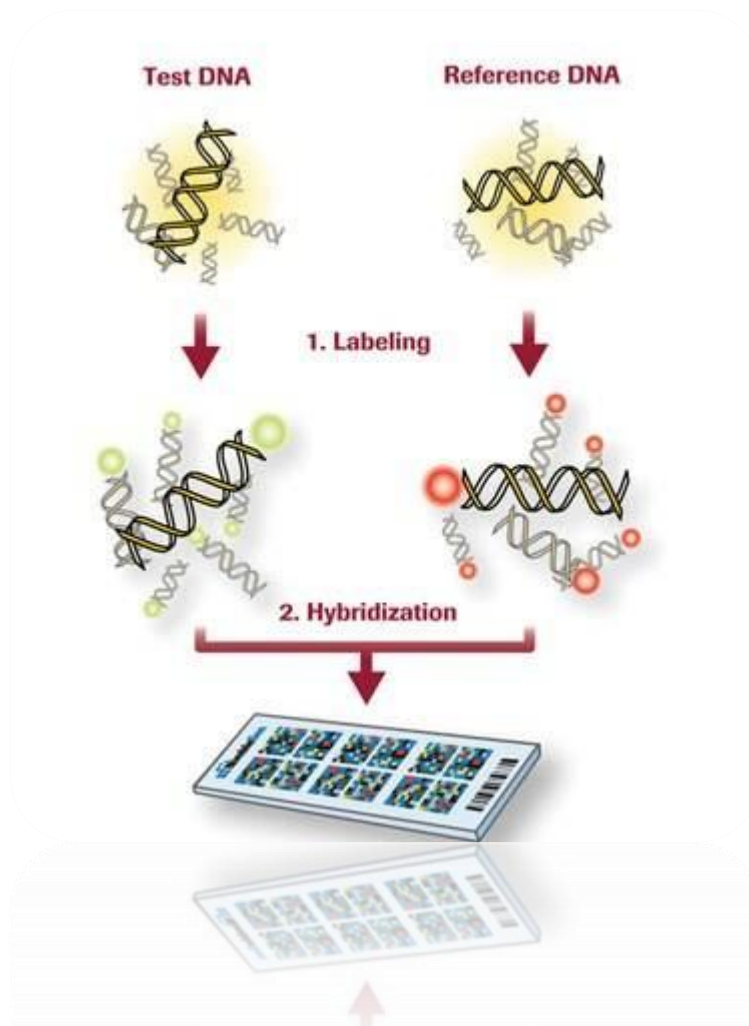
Genetic defect	Proportion of cases	Recurrence risk
De novo deletion of 15q11q13 on the paternal chromosome	70–75%	<1% ^a
Maternal uniparental disomy (UPD) of chromosome 15	25–30%	<1% ^b
Imprinting defects (without an imprinting centre deletion)	1%	<1%
Imprinting centre deletion	≈10–15% of patients with an imprinting defect	50% (if present in a non-mosaic state in the father)

Angelmanův syndrom

Těžká PMR, absence řeči, stereotypy, záchvaty „smíchu“, ataxie

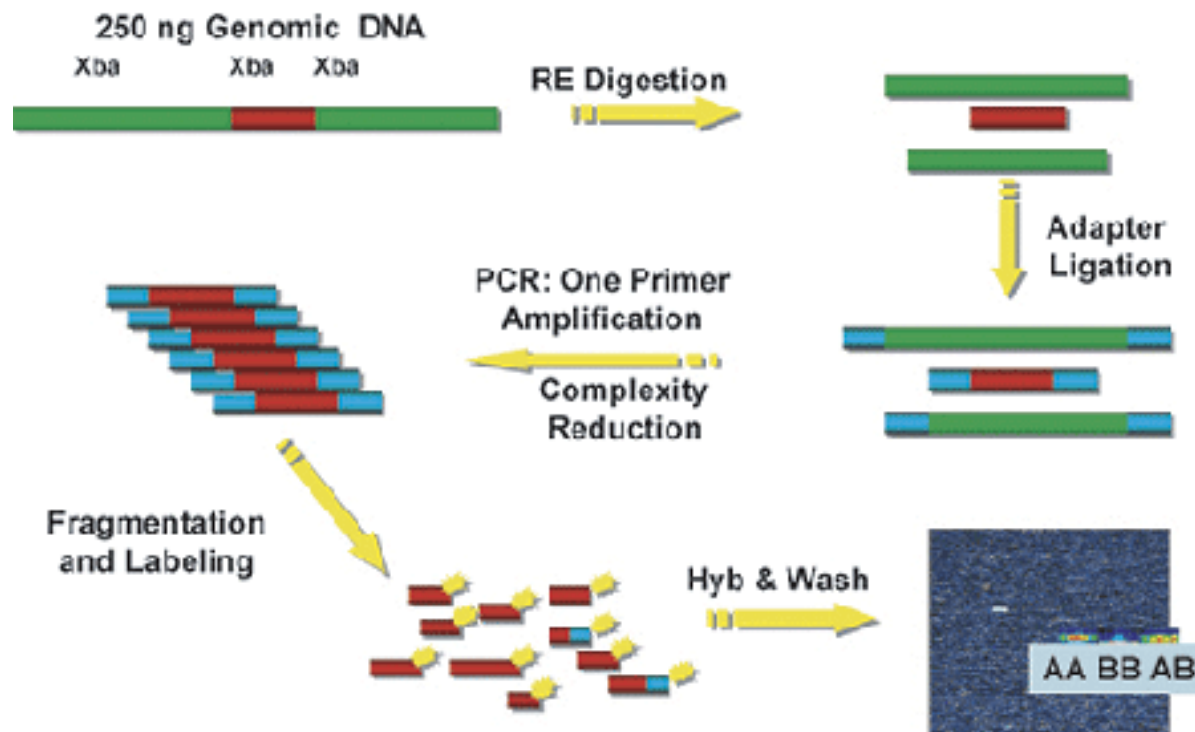
Genetic defect	Proportion of cases	Recurrence risk
De novo deletion of 15q11q13 on the maternal chromosome	75%	<1% ^a
Paternal uniparental disomy (UPD) of chromosome 15	1–2%	<1% ^b
Imprinting defect (without an imprinting centre deletion)	3%	<1%
Imprinting centre deletion	≈10–15% of patients with an imprinting defect	50% (if present in a non-mosaic state in the mother)
<i>UBE3A</i> mutation	5–10%	50% (if present in a non-mosaic state in the mother)
No identifiable molecular abnormality	10–15%	Unknown (up to 50%)

Array-CGH

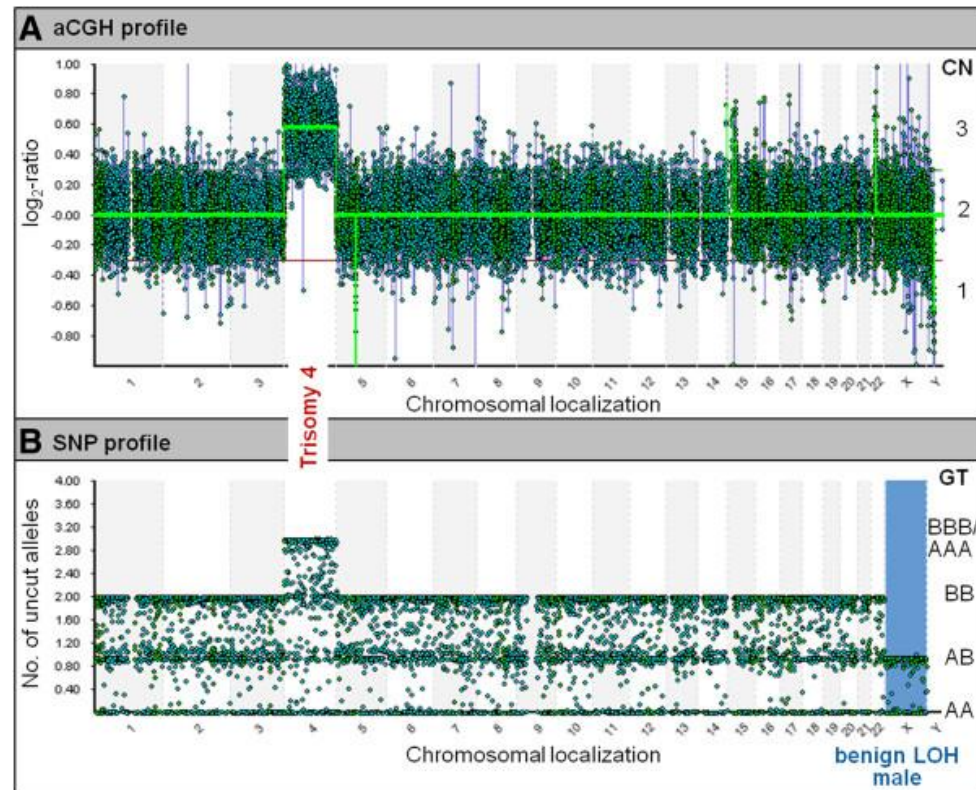
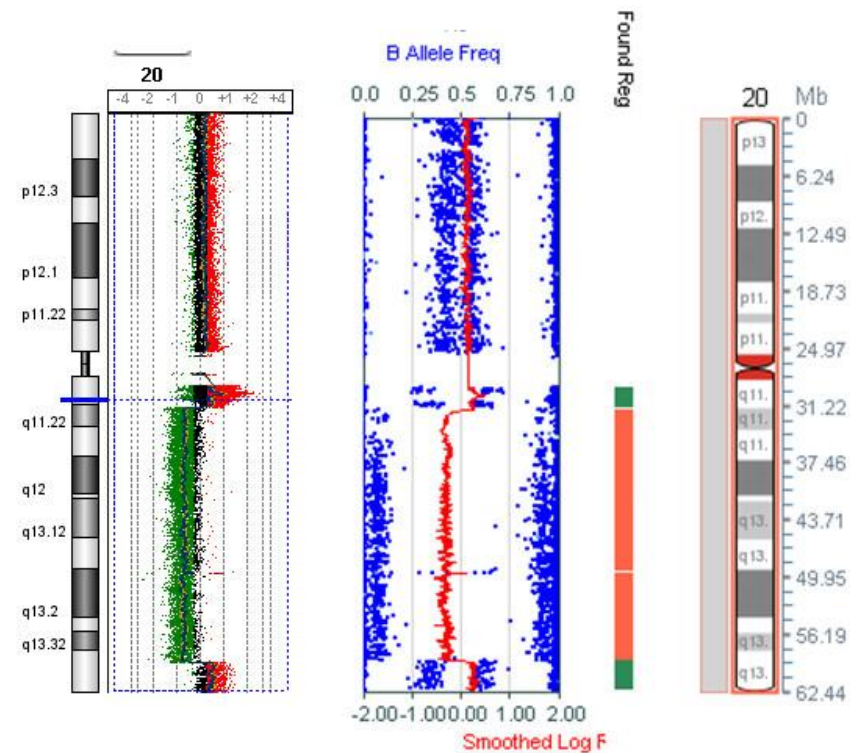


SNP-Array

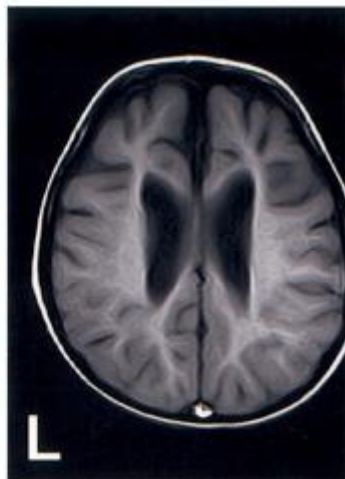
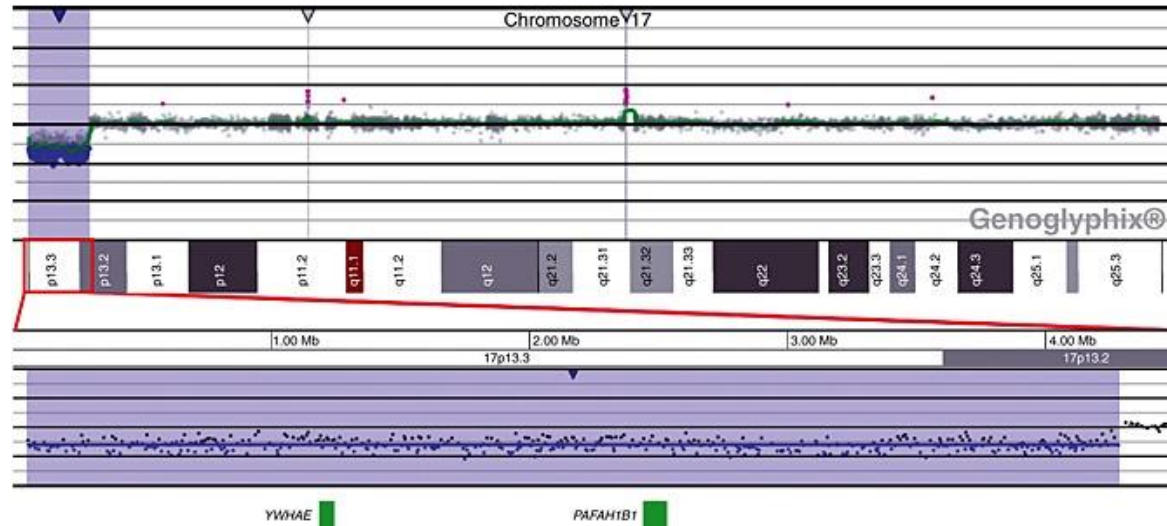
Genotyping Mapping Assay Overview



Array metody



Array metody



Miller-Dieker syndrom

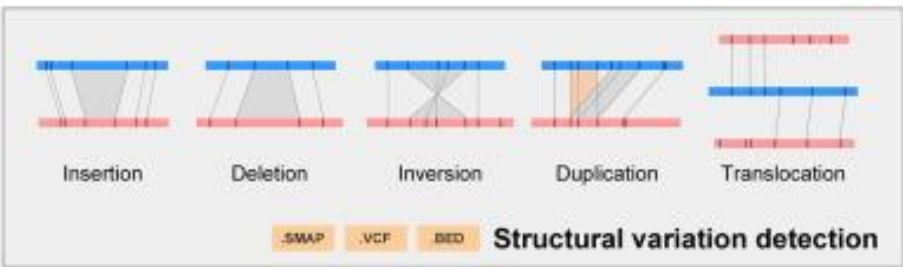
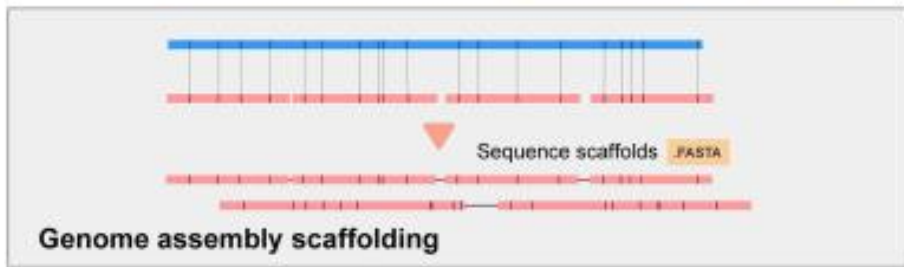
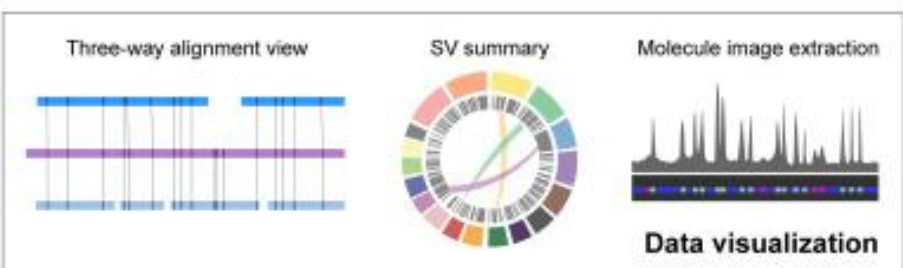
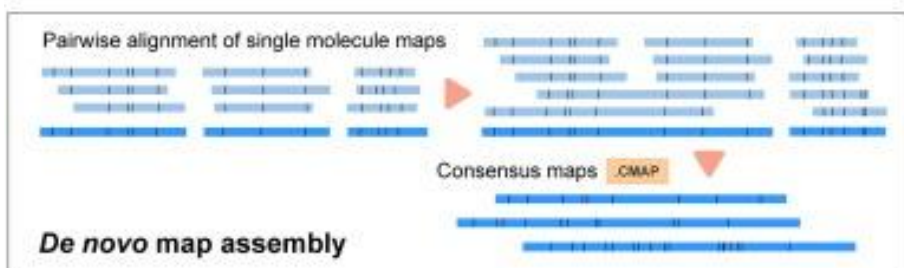
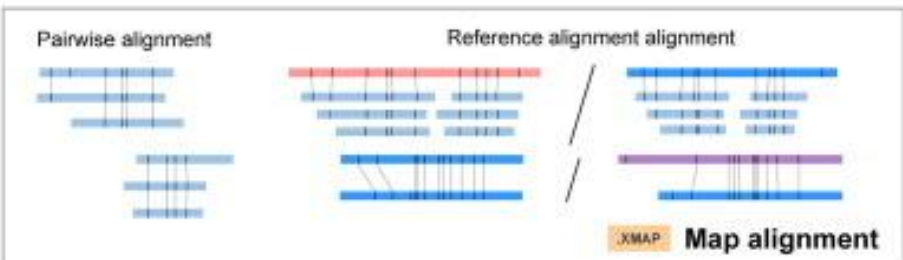
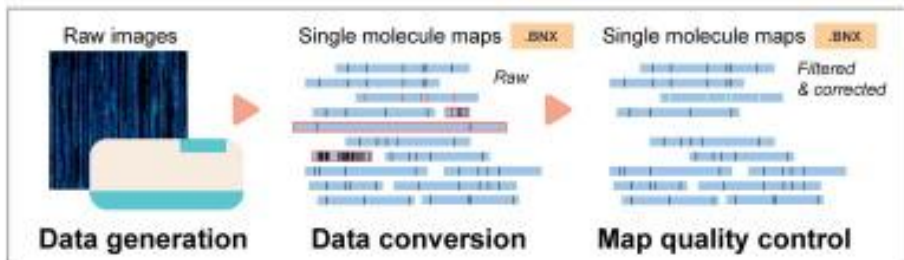
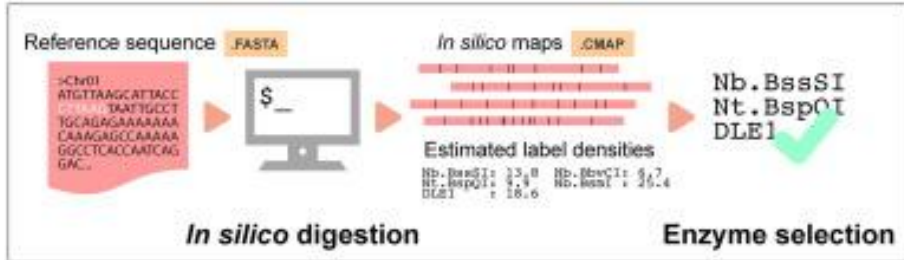
Mikrodelece oblasti 17p13.3

Pachygyrie, lisencephalie, těžká PMR, epilepsie, dysmorphie, velmi špatná prognóza

Array metody

- Celogenomové vyšetření (netřeba specifikovat)
- Detailní detekce mikroleccí a mikroduplikací (cca 75 – 150 kB)
- U SNP array (či SNP/aCGH kombinované platformy) je možné i detekovat oblasti LOH či UPD.
- Microarray metody nezobrazí reálnou strukturu chromozomu, nemohou detekovat plně balancované přestavby. Neurčí umístění duplikace.
- Oblasti repetitivní DNA nejsou pokryté (centromery, konstitutivní heterochromatin).
- Problematická je detekce mozaicismu s malým zastoupením (pod 10 %).
- V některých případech neumí detekovat polyploidie (např. triploidii).
- Nálezy nejasného klinického významu.

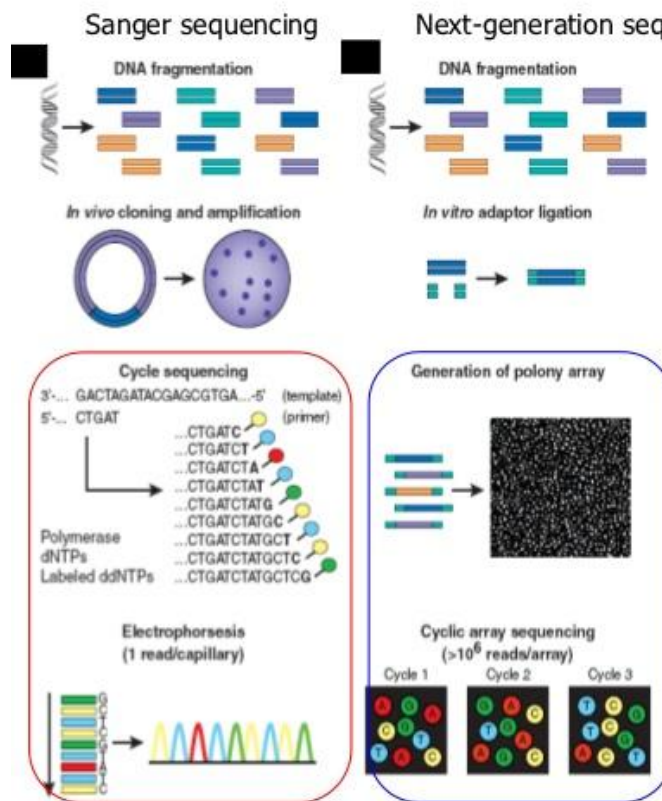
Optické mapování



Monogenní onemocnění

NGS (MPS)

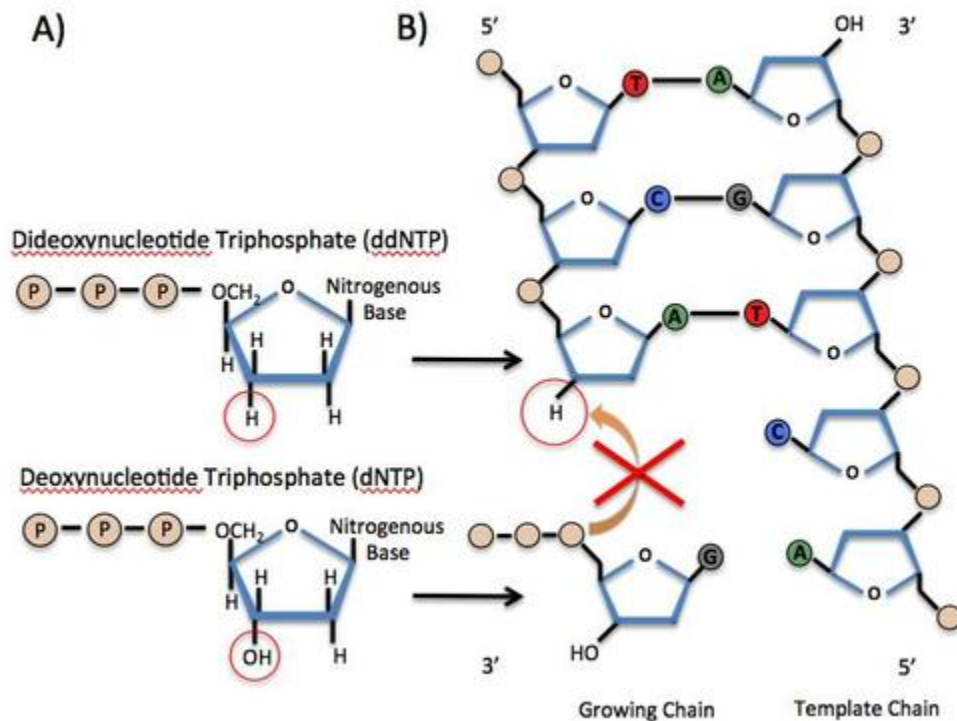
Next-generation DNA sequencing



Advantages:

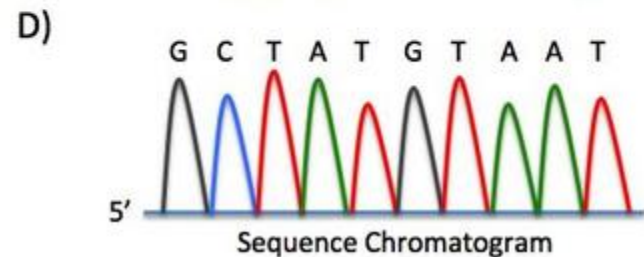
- Construction of a sequencing library → clonal amplification to generate sequencing features
- ✓ No in vivo cloning, transformation, colony picking...
- Array-based sequencing
- ✓ Higher degree of parallelism than capillary-based sequencing

Sangerovo sekvenování

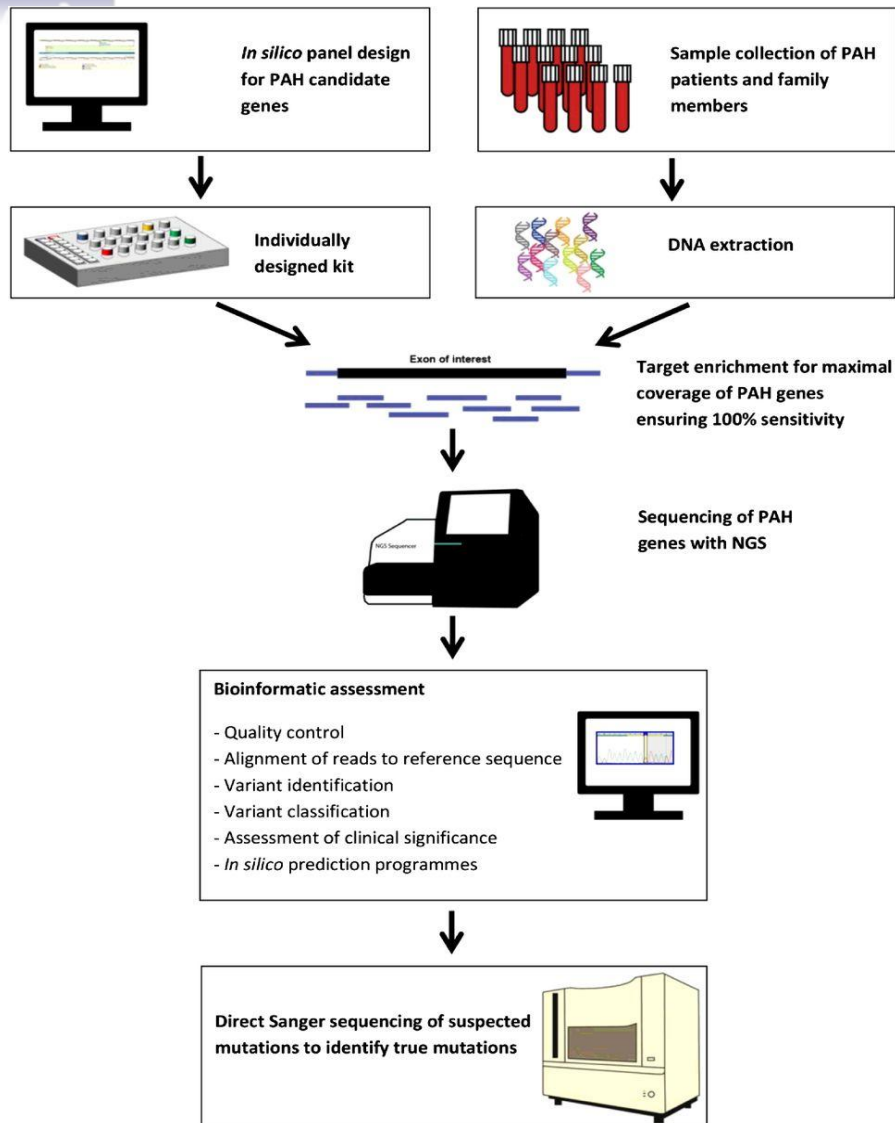


C) Template Sequence
 3' GAGCAAATCCGATACATTATTGT... 5'
 Primer
 5' CTCGTTTAAG... 3'

CTCGTTTAAGG — G
 CTCGTTTAAGGC — C
 CTCGTTTAAGGGT — T
 CTCGTTTAAGGGTA — A
 CTCGTTTAAGGGTAT — T
 CTCGTTTAAGGGTATG — G
 CTCGTTTAAGGGTATGT — T
 CTCGTTTAAGGGTATGTA — A
 CTCGTTTAAGGGTATGTAA — A
 CTCGTTTAAGGGTATGTAAT — T



Panelová diagnostika



„RASopatie“

Mutace v genech signální dráhy RASKinasy
Dysmorfie, malý vzrůst, často hypertrofická
kardiomyopatie, typický **sy. Noonanové**

„Kompletní sekvenace“

WGS – celogenomové sekvenování

WES – celoexomové sekvenování (jen asi 2 % genomu)

ClinExome – Klinický exom



Klasifikace variant

1 = benigní varianta,

2 = pravděpodobně benigní varianta,

3 = varianta nejasného významu,

4 = pravděpodobní patogenní varianta,

5 = patogenní varianta.

PMR/PAS

- **S normální fenotypem**
 - (karyotyp)
 - microarray
 - u chlapců FRA-X sy.
 - (NGS sekvenace (panel, exom))
- **Ve spojení s VVV/dysmorfii:**
 - dle fenotypu

Příklad výsledku

Vyšetření NGS panelu 525 genů pro vzácná onemocnění (OLG FN Ostrava):

Nález/genotyp:

Pravděpodobně patogenní sekvenční varianta v genu *MAGEL2* (NM_019066.5): c.[994C>T];[=], p.[(Gln332*)];[=]

Pravděpodobně patogenní sekvenční varianta v genu *HDAC8* (NM_018486.3): c.[635G>T];[=], p.[(Gly212Val)];[=]

Závěr:

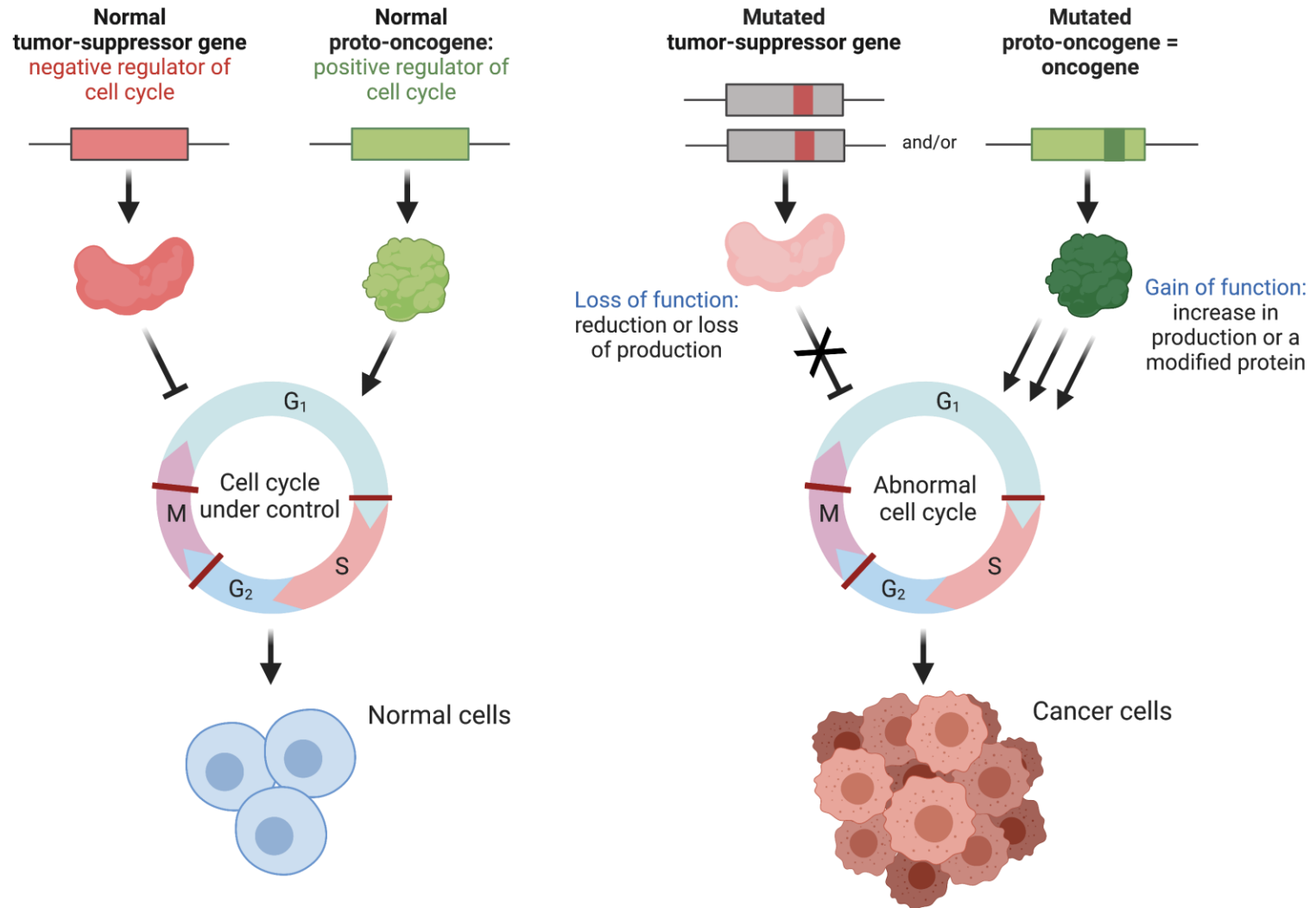
V genomické DNA pacientky byla v genu *MAGEL2* nalezena sekvenční varianta c.994C>T (p.Gln332*) v heterozygotním stavu. Substituce nukleotidu v kódující oblasti genu vede k předčasnému zařazení terminačního kodonu. Vzniká tak defektní mRNA, která je eliminována anebo dochází k syntéze výrazně zkráceného proteinu. Frekvence výskytu varianty v běžné populaci není stanovena, pravděpodobně se jedná o vzácnou sekvenční změnu. Na základě závěrů analýz predikčních programů hodnotí integrační program VarSome Clinical podle kritérií ACMG/AMP variantu jako patogenní. V databázích ani odborných publikacích není tato varianta v současné době popsána. Jiné varianty s předčasným vznikem terminačního kodonu v genu *MAGEL2* jsou vedeny v databázích jako patogenní a jsou příčinou Schaaf-Yang syndromu s autozomálně dominantní dědičností.

V genu *HDAC8* byla nalezena sekvenční varianta c.635G>T (p.Gly212Val) v heterozygotním stavu. Varianta je vedena v databázi NCBI ClinVar jako pravděpodobně patogenní bez klinických souvislostí. V dostupné odborné literatuře není varianta v současné době popsána. Změněný nukleotid i aminokyselina jsou silně evolučně konzervované. Mezi aminokyselinami glycinem a valinem jsou středně velké fyzikálně-chemické rozdíly. Frekvence výskytu varianty v běžné populaci není stanovena, pravděpodobně se jedná o vzácnou variantu. Integrační predikční program VarSome Clinical hodnotí variantu podle kritérií ACMG/AMP jako patogenní. Gen *HDAC8* vykazuje X-vázanou dominantní dědičnost. Patogenní sekvenční varianty jsou příčinou Cornelia de Lange syndromu, typ 5. Onemocnění je charakterizované variabilní závažností, u žen je možný mírný nebo dokonce žádný fenotypový projev.

Provedenou analýzou byly u pacientky zjištěny dvě významné sekvenční varianty v genech *MAGEL2* a *HDAC8*, které obě hodnotíme na základě získaných informací jako pravděpodobně patogenní. Pro jednoznačné potvrzení vlivu těchto sekvenčních změn na fenotyp pacientky doporučujeme prediktivní vyšetření rodičů.

Onkogenetika

Zúčastněné geny



Genetická diagnostika

- Při podezření na familiární formu nádorového onemocnění.
- U vybraných typů nádorů již prakticky vždy i při izolovaném výskytu (ca. Ovaria)
- Testování s využitím NGS panelu (např. <http://www.czecanca.cz/>)
- Testování se zahajuje od symptomatické osoby, zdraví příbuzní se mohou nechat otestovat pokud je nalezena kauzální (patogenní) varianta.
- Genetické testování dětí u vybraných diagnóz je možné, přísně v kontextu dané choroby a reálného rizika.

Příklady

Neurofibromatóza:

Existuje neurofibromatóza I. a II. typu. Jejich vznik je podmíněn mutací v chromosomální oblasti: 17q11 (*NF1* gen) a 22q12 (*NF2* gen).

Li-Fraumeni syndrom:

Vyznačuje se výskytem různých typů dědičně determinovaných primárních nádorů. Jejich vznik je podmíněn mutací v tumor-supresorovém genu *TP53* (17p13.1).

Hereditární karcinom prsu a ovária:

Je podmíněn mutací v tumor-supresorovém genu *BRCA1* (17q21) nebo *BRCA2* (13q12). Karcinom může souviset i s mutacemi dalších genů (např. *TP53*, *PALB2*, *CHEK2*, *RAD51*, *PTEN*, *STK11* apod.).

Familiární adenomatózní polypóza:

Je podmíněna mutací v tumor-supresorovém genu *APC* (5q21-22), vzácnější varianta je podmíněna mutací v mutátorovém genu *MUTYH* (1p32-34). Kolorektální polypóza s rozvojem kolorektálního karcinomu

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom - Lynchův syndrom I a II:

Je podmíněn mutací v různých mutátorových genech (např. *MSH2*, *MLH1*, *PMS1*, *PMS2*). Kolorektální karcinom bez předchozí polypózy (HNPCC).

Wilmsův nádor ledvin:

Podmíněn mutací v tumor-supresorovém genu *WT1* (11q13).

Familiární retinoblastom:

Podmíněn mutací v tumor-supresorovém genu *RB1* (13q14).

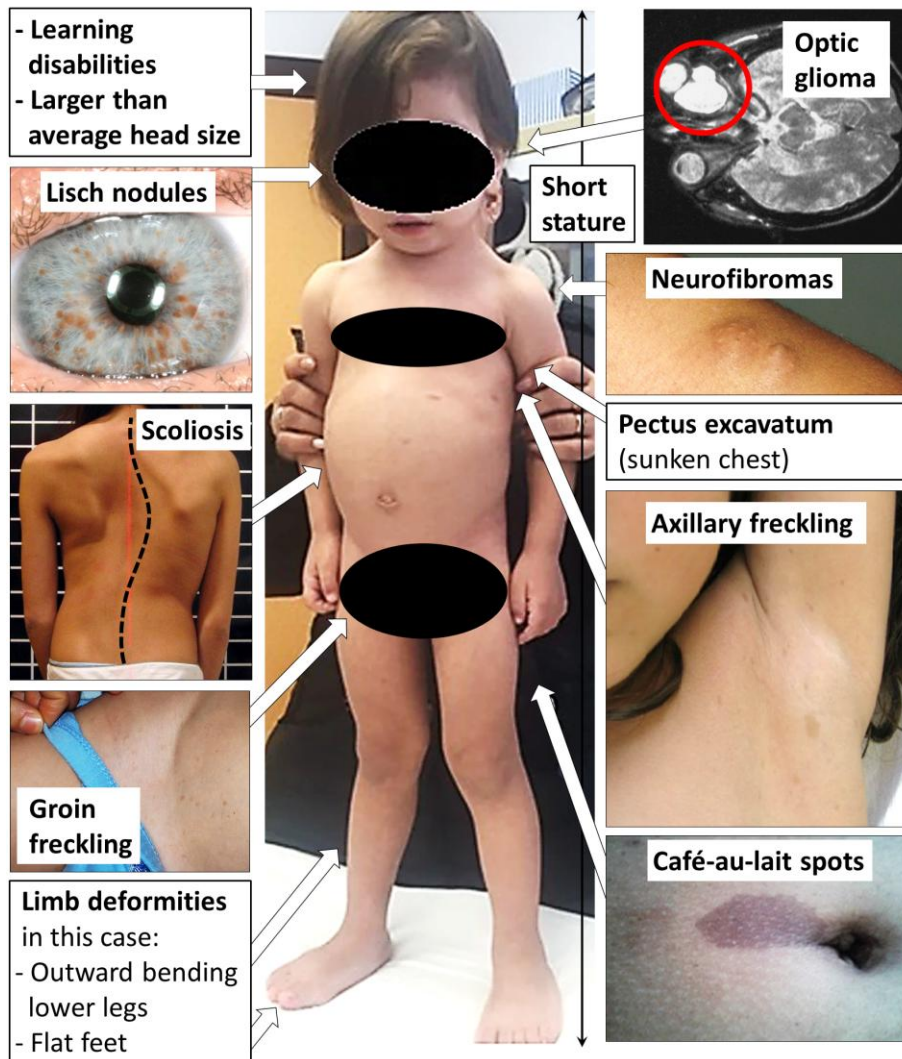
Familiární maligní melanom:

Podmíněn mutací v tumor-supresorovém genu *MLM* (9q21).

Zeleně podbarvené vyšetřujeme
i v dětském věku.

Neurofibromatóza typ I (NF1)

Neurofibromatosis type I

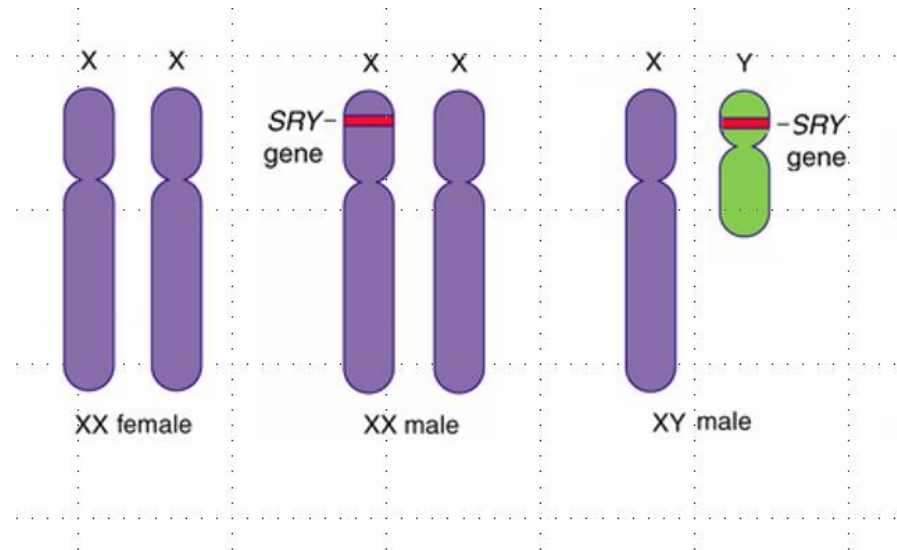
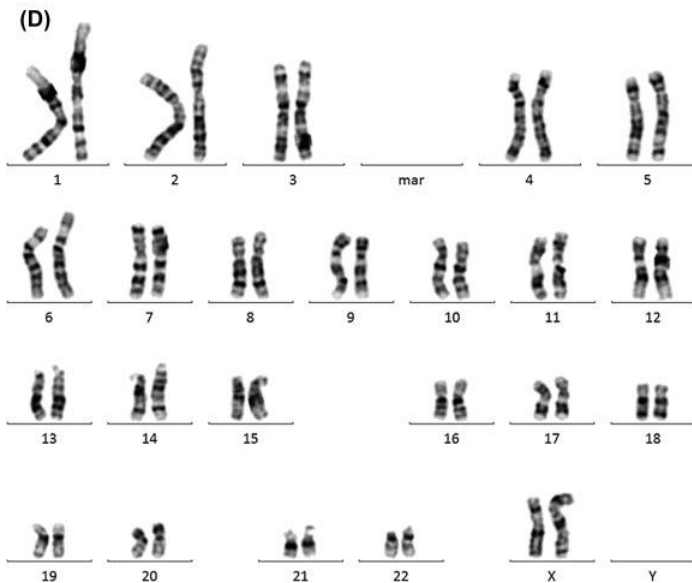
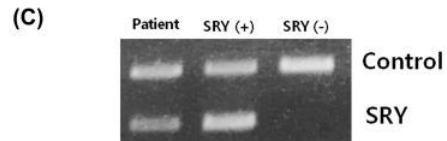
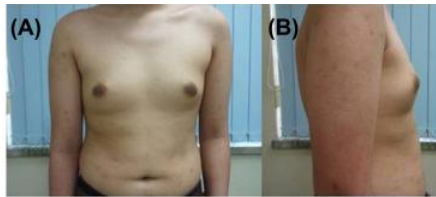


Modelové situace

DSD

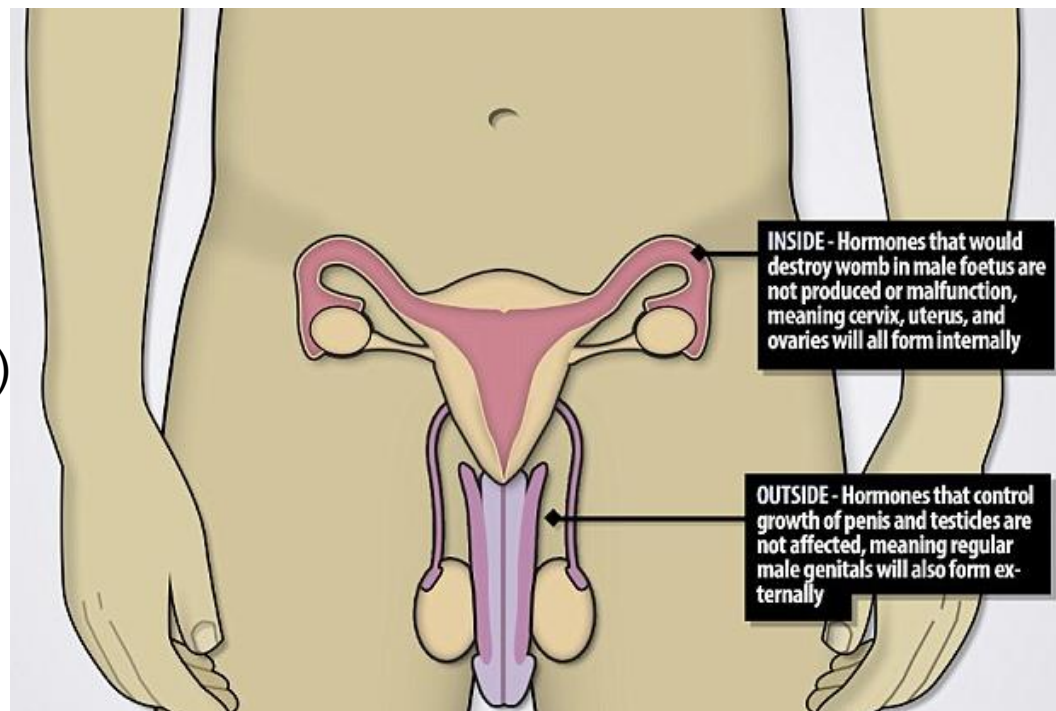
- **Novorozenci:**
 - karyotyp (FISH – gonozomy, SRY)
 - CAH
- **Později (dospívání aj.), gonadální dysgeneze:**
 - *AR (AIS), SRD5A2* (ženský fenotyp, mužský genotyp)
 - *AMH/AMHR* (mužský genotyp, ženské vnitřní orgány)
 - *další geny gonadálních dysgenezí*
 - microarray
- **Sekundární amenorhea, PCO:**
 - FRA-X (přenašečství)

46,XX muž



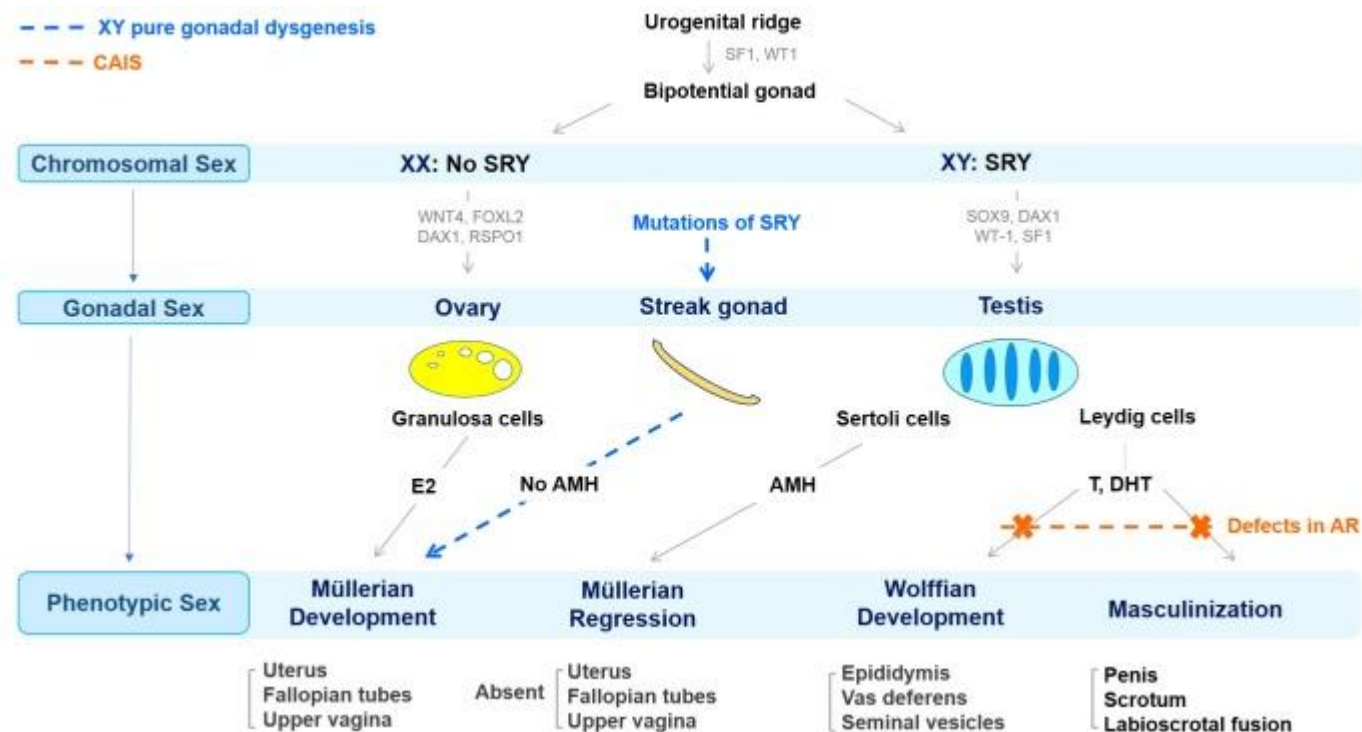
Perzistence Müllerianských struktur

- Normální mužský karyotyp
- Normální mužský zevní genitál, často kryptorchismus
- ALE – zachyceny Müllerianské struktury
- Variabilní fenotyp
- Mutace v genech *AMH* a *AMHR*
- Autozomálně recesivní dědičnost (klinicky nemá u ženského pohlaví)



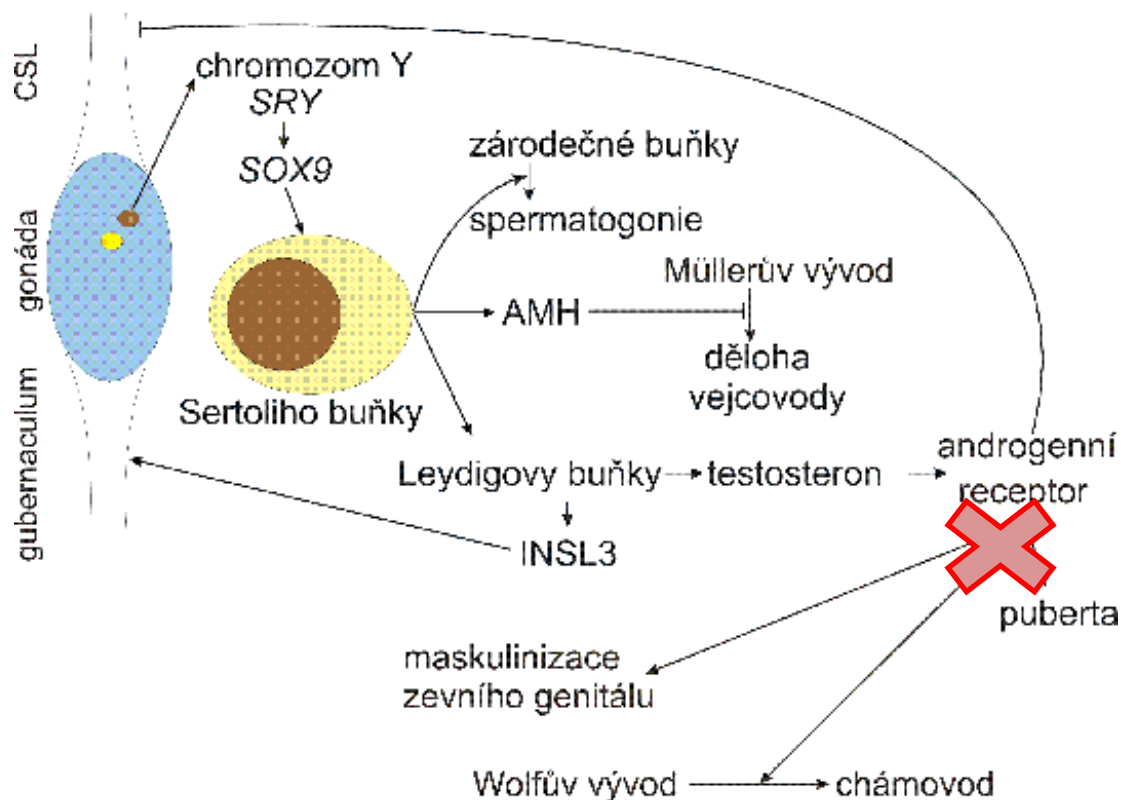
Swyerův syndrom

- V klasické podobě jde o ženu s karyotypem 46,XY
- Fenotyp podobný Turnerově syndromu, ale normální výška (2x *SHOX* gen)
- **Příčina: delece či mutace genu *SRY***
(v *MAP3K1*, *DHH*, *NR5A1*...)



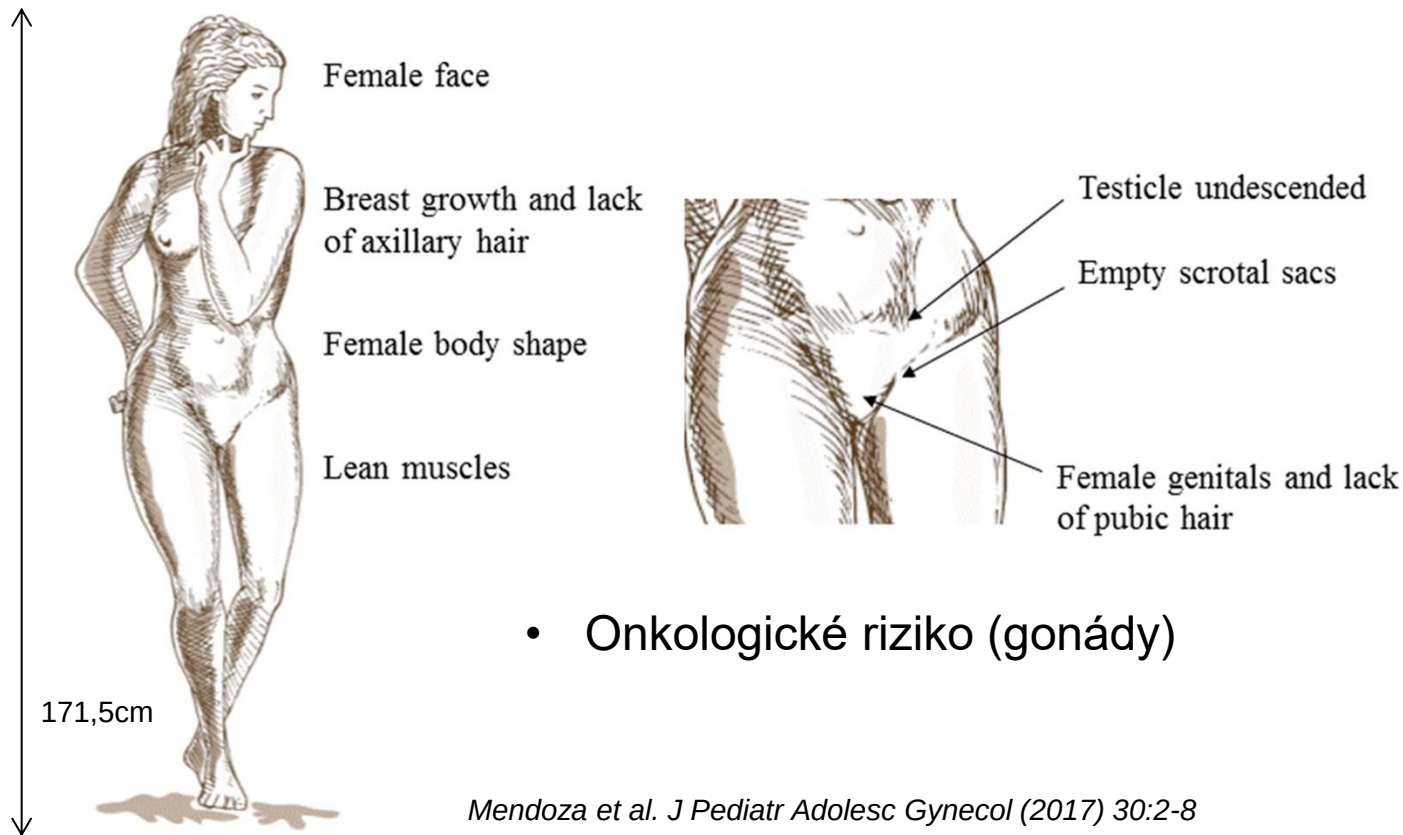
Syndrom rezistence na androgeny (AIS)

- Mutace *AR* genu (androgenní receptor) v oblasti Xq12
- Různě významná rezistence buněk na účinek androgenů (testosteronu)



Syndrom rezistence na androgeny (AIS)

- Mutace *AR* genu (androgenní receptor) v oblasti Xq12
- Různě významná rezistence buněk na účinek androgenů (testosteronu)



- Onkologické riziko (gonády)

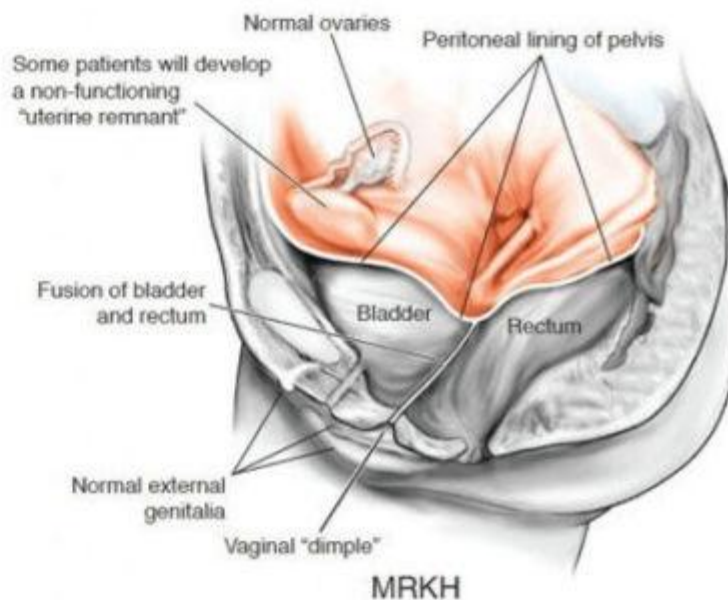
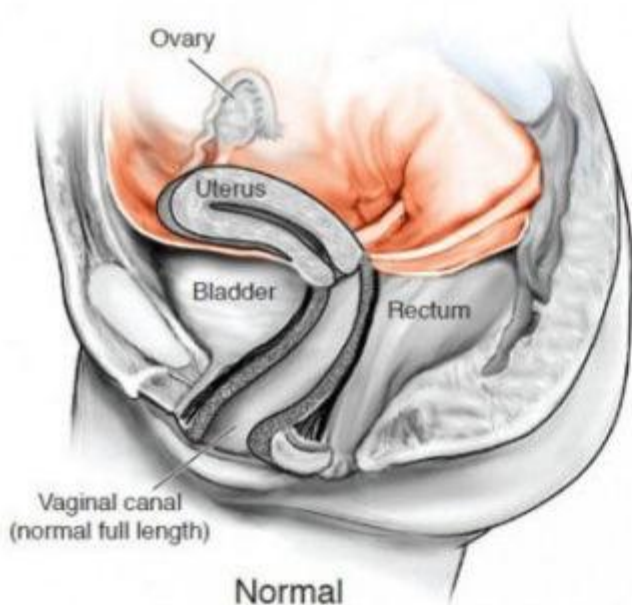
Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrom

- Normální ženský karyotyp, celkový fenotyp zdánlivě připomíná AIS

ALE:

- normální ochlupení, normálně uložené vaječníky
- Mohou se vyskytnout VV ledvin, obratlů, event., srdce

Etiologie – neznámá (asociace)



Modelové situace

VVV



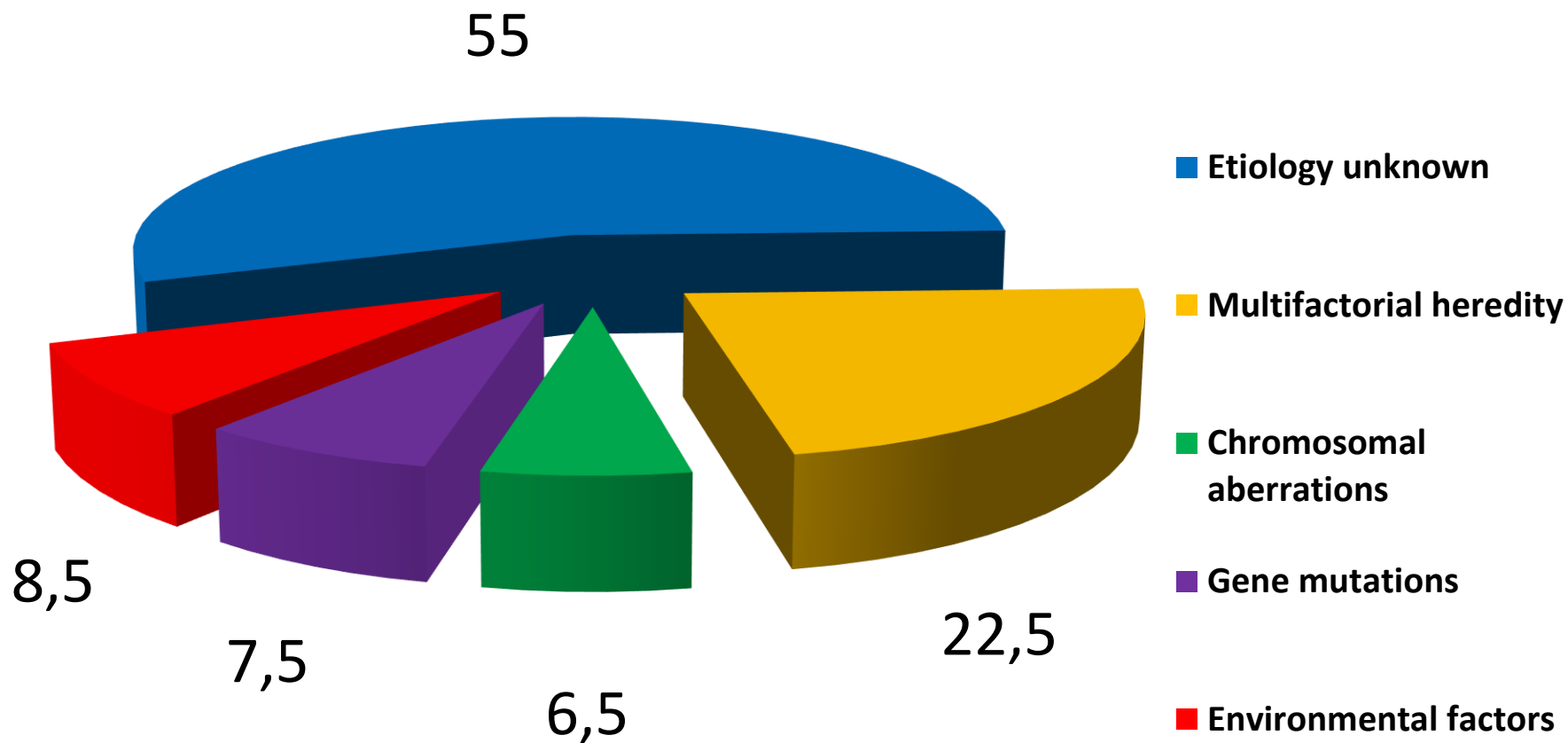
Obličejové rozštěpy

Rozštěpy neurální trubice

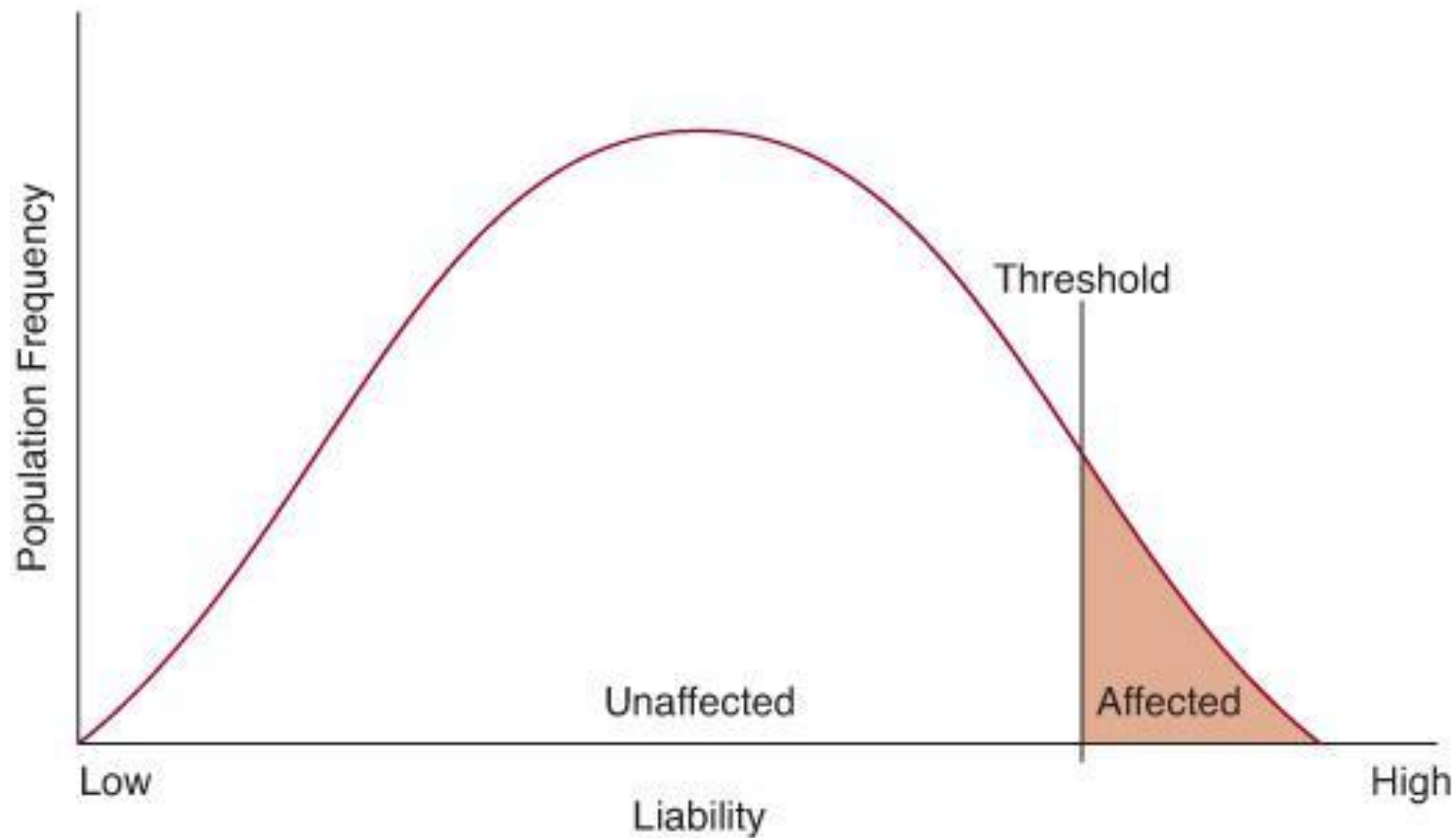


Rozštěpy stěny břišní

Vrozené vady - Příčiny



Kvalitativní znaky (prahový efekt)



Multifaktoriální vrozené vady (např. orofaciální rozštěpy)

Multifaktoriální etiologie

Multifactorial disease	Affected family member (%)					GP%	λs WTCCC, 2007	References
	Father	Mother	Sibs	Second degree	Third degree			
CHD								
AS	3	13-18	2			1		[15]
ASD	1.5	4-4.5	2.5					
AV	1	14	-					
Coarctation of aorta	2	4	2					
PDA	2.5	3.5-4	3					
PS	2	4-6.5	2					
TOF	1.5	2.5	2.5					
VSD	2	6-10	3					
Cleft lip/palate		4		0.7	0.3	0.1		[92]
Club foot		2.5		0.5	0.2	0.1		[1]
Autism		4				0.07-1.8		[93,94]
Hirschsprung		4		4.5		0.02		[95]
Mental retardation	37.4		18.8	6.4	2.2	0.2-8.5		[33,34,38]
DM								
Type 1	4-6	1-3	1-6	1.93	1.74	0.3-0.5	15	[1,2,4,96]
Type 2	7-13		10-15	1.36	1.14	0.2-5	3	[4,96-98]
Asthma	13		13	N/A	N/A	2-20		[54,55,99]
CAD	6	2	2.75			5	2-7	[4,62]
Rheumatoid arthritis		2-12 (4.9-7.6)				0.2-1	5-10	[3,4,100]
IBD								
Crohn's disease		5.2				0.003-0.043	17-35	[4,76,77]
UC		1.6				0.007-0.012		
Schizophrenia	6	6	9	2-6	2	1		[81,101,102]
Bipolar disorder			7-10			1		[103]
Cancer			2.48			0.93		[104]

GP = General population; λs WTCCC, 2007 = Estimated sibling recurrence risk reported by the Wellcome Trust Case Control Consortium reported at 2007; CHD = Congenital heart diseases; AS = Aortic stenosis; ASD = Atrial septal defect; AV = Atrioventricular canal or dextroversion; PDA = Patent ductus arteriosus; PS = Pulmonary stenosis; TOF = Tetralogy of Fallot; VSD = Ventricular septal defect; DM = Diabetes mellitus; CAD = Coronary artery diseases; IBD = Inflammatory bowel diseases; UC = Ulcerative colitis; N/A = Not applicable

Závěr

- Široký rozvoj genetické laboratorní diagnostiky v posledních letech výrazně zjednodušil diagnostické protokoly – zpravidla je dnes metodou volby při širší diferenciální diagnostice kombinace chromozomální microarray a široké NGS sekvenace (panel, exom).
- Tento postup zároveň zvýšil nároky na správnou interpretaci výsledků a odpovídající genetickou konzultaci probanda/rodičů.
- V řadě případů - při podezření na konkrétní (častou) geneticky podmíněnou chorobu stále převládá cílené ověření daného genu (Cystická fibróza, Wilsonova choroba, trombofilní mutace...).
- Při podezření na geneticky podmíněné onemocnění u Vašeho pacienta je nejjednodušším způsobem řešení jeho objednání na nejbližší pracoviště lékařské genetiky.

Poděkování

Děkuji za pozornost



antonin.sipek@lf1.cuni.cz