

# Vyšetrenie mutácie F508del v géne *CFTR* spôsobujúce ochorenie **CYSTICKÁ FIBRÓZA**

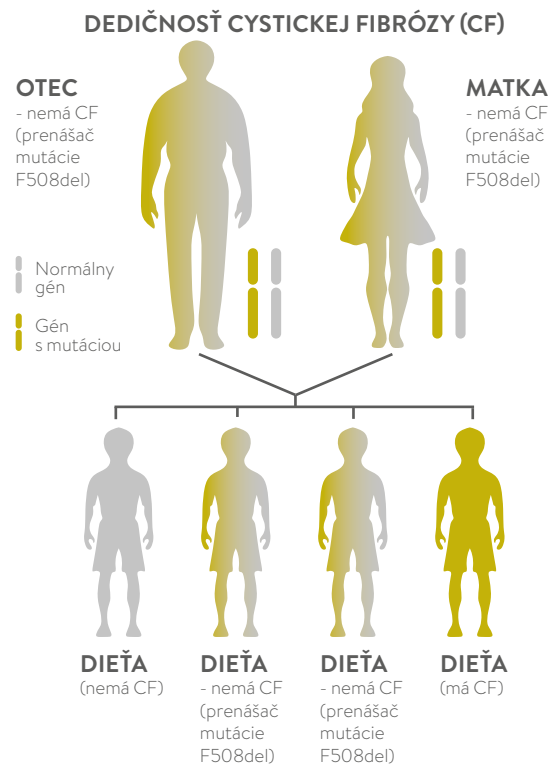
## Čo je to?

Test **+CYSTICKÁ FIBRÓZA** je doplnkové vyšetrenie, ktoré je možné doobjednať k TRISOMY testu *Complete*. V rámci doplnkového vyšetrenia sa analyzuje cirkulujúca DNA tehotnej obsahujúca aj voľnú fetálnu DNA a výsledkom je určenie prítomnosti mutácie F508del v géne *CFTR*, ktorá je najčastejšou mutáciou spôsobujúcou cystickú fibrózu v kaukazoidnej populácii.

## Cystická fibróza

Cystická fibróza je jedným z najčastejších závažných dedičných ochorení kaukazoidnej rasy. Prevalencia ochorenia u novorodencov je na úrovni 1 : 6 500, čo zodpovedá frekvencii prenášačov až 1 : 40.<sup>3</sup> Príčinou vzniku a rozvoja tohto ochorenia sú mutácie v géne *CFTR*, pričom u kaukazoidnej rasy je do patogenézy prevažnej väčšiny prípadov zapojená najčastejšia mutácia s názvom F508del. Ochorenie patrí medzi tzv. autozomálne recesívne ochorenia, keď postihnutý jedinec zdedí patogénnu formu génu s mutáciou od každého z rodičov, pričom títo sú bezpríznakovými prenášačmi a pravdepodobnosť ochorenia u potomkov takýchto rodičov – prenášačov je 1 : 4, teda 25 % (Obr. 2).

<sup>3</sup> Soltysova A, Tothova Tarova E, Ficek A, et al. Comprehensive genetic study of cystic fibrosis in Slovak patients in 25 years of genetic diagnostics. *L.Clin Respir J.* 2018 Mar;12(3):1197–1206.



**Obrázok 2:** Dedičnosť cystickej fibrózy

# 1:40

Riziko prenášačstva cystickej fibrózy

# 25%

Riziko, že dieťa zdedí mutáciu od oboch rodičov (prenášačov)

## Presnosť vyšetrenia

Pravdepodobnosť správneho výsledku doplnkového vyšetrenia **+CYSTICKÁ FIBRÓZA** je vyššia ako 90 %. V súvislosti so stanovením pozitívnej a negatívnej prediktívnej hodnoty výsledku testu v súčasnosti prebieha rozsiahla prospektívna štúdia, pričom z priebežných výsledkov získaných analýzou viac ako 1 000 vzoriek vyplýva, že hodnota oboch presahuje 90 %. V prípade vydania pozitívneho výsledku s „vysokým rizikom“ ochorenia plodu laboratórium odporúča výsledok konzultovať s klinickým genetikom, ktorý navrhne optimálny postup konfirmačných analýz aj v kontexte následného diagnostického testovania ďalších osôb (biologický otec plodu) a ďalšej personalizácie zodpovedajúceho rizika.

# >90%

Pravdepodobnosť správneho výsledku vyšetrenia **+CYSTICKÁ FIBRÓZA**

# Výsledok vyšetrenia +CYSTICKÁ FIBRÓZA

V kontexte prevalencie ochorenia v našej populácii a bezpríznakového prenášačstva mutácie F508del je možné získať výsledok poukazujúci na „nízke riziko“ alebo „vysoké riziko“ postihnutia plodu cystickou fibrózou. Konkrétne alternatívy výsledkov sú 3, pričom tieto je možné interpretovať vzhľadom na riziko postihnutia plodu nasledovne:

1. U plodu ani u tehotnej nie je detegovaná mutácia F508del, apriórne populačné riziko 1 : 6 500 sa zníži na 1 : 34 000, teda je vydaný výsledok „**nízke riziko**“, ktoré reprezentuje **5x nižšie** riziko v porovnaní s apriórnym rizikom. Vyšetrenie biologického otca nie je potrebné.
2. U tehotnej alebo u tehotnej aj plodu je detegovaná mutácia F508del a je vydaný výsledok „**vysoké riziko**“. Pri tomto výsledku sa apriórne populačné riziko 1 : 6 500 zvýši na 1 : 160, teda personalizované riziko bude v porovnaní s apriórnym rizikom **40 x vyššie**. V takomto prípade sa odporúča absolvovať konzultáciu s klinickým genetikom, ktorý by mal indikovať vyšetrenie biologického otca plodu sekvenovaním/panelom štandardne vyšetrovaných patogénnych variantov/mutácií génu *CFTR*. Na základe tohto vyšetrenia otca môžu nastať dve situácie:
  - a) Ak sa nezistí prítomnosť ani jednej z panelom vyšetrovaných mutácií v jeho vzorke, personalizované riziko 1 : 160 sa zníži na 1 : 1 560, teda 10x a ďalšie genetické testovanie plodu alebo partnerov nie je potrebné.
  - b) Ak sa zistí prítomnosť niektorej z panelom vyšetrovaných mutácií v jeho vzorke, personalizované riziko 1 : 160 sa ďalej zvýši na 1 : 4, teda 40x. V takomto prípade sa odporúča absolvovať konzultáciu s klinickým genetikom, ktorý by mal spolu s partnermi zvážiť ciele vyšetrenie plodu na zistené patogénne varianty/mutácie v géne *CFTR*.
3. Mutácia F508del je detegovaná len u plodu, nie u tehotnej a je vydaný výsledok „**vysoké riziko**“. Pri tomto výsledku sa apriórne populačné riziko 1 : 6 500 zvýši na 1 : 200, teda personalizované riziko bude v porovnaní s apriórnym rizikom **32,5 x vyššie**. V takomto prípade sa odporúča absolvovať konzultáciu s klinickým genetikom, ktorý by mal indikovať vyšetrenie tehotnej sekvenovaním/panelom štandardne vyšetrovaných patogénnych variantov/mutácií génu *CFTR*. Na základe tohto vyšetrenia tehotnej môžu nastať dve situácie:
  - a) Ak sa nezistí prítomnosť ani jednej z panelom vyšetrovaných mutácií v jej vzorke, personalizované riziko 1 : 200 sa zníži na 1 : 780, teda 4x a ďalšie genetické testovanie plodu alebo partnerov nie je potrebné.
  - b) Ak sa zistí prítomnosť niektorej z panelom vyšetrovaných mutácií v jej vzorke, personalizované riziko 1 : 200 sa ďalej zvýši na 1 : 4, teda 50x. V takomto prípade sa odporúča absolvovať konzultáciu s klinickým genetikom, ktorý by mal spolu s partnermi zvážiť ciele vyšetrenie plodu na zistené patogénne varianty/mutácie v géne *CFTR*.

## Limitácie:

Test je považovaný za vysoko efektívny skrínigový test, nie je však diagnostický. Pozitívny výsledok vyšetrenia ako neinvazívneho skrínigového testu sa preto musí doplniť ďalšími diagnostickými genetickými laboratórnymi vyšetreniami a testami, pričom ich výber a postupnosť dôrazne odporúčame konzultovať s klinickým genetikom. Napriek vysokej presnosti vyšetrenia je možné, že v ojedinelých prípadoch môže byť vzorka vyhodnotená ako falošne pozitívna, alebo zriedkavejšie ako falošne negatívna, čo môže byť v oboch prípadoch spôsobené neúplnými anamnestickými údajmi (napr. IVF s použitím darovaných pohlavných buniek), neznámymi alebo nepredvídateľnými biologickými vlastnosťami vzorky (napr. syndróm miznúceho dvojčata) alebo technologickými limitáciami použitej metódy (napr. výskyt zriedkavých genomických variantov).

