

Geneticky podmíněná onemocnění plodu v praxi oddělení reprodukční medicíny a genetiky

Alena Derbak^{1,2}, Marcel Hasch¹, Petra Přikrylová¹, Filip Berger¹, Jan Malimánek², Claudia Štuksová², Jana Veselíková³, Pavlína Moskurová³, Michela Česáková⁴, Andrea Volfová⁴, Vojtěch Bráborec⁴, Jakub Horák⁵, Petr Uher²

¹Pracoviště genetické ambulance, FertiCare SE, Karlovy Vary

²Oddělení reprodukční medicíny, FertiCare SE, Karlovy Vary

³Laboratoř embryologie, FertiCare SE, Karlovy Vary

⁴Laboratoř lékařské genetiky, FertiCare SE, Karlovy Vary

⁵Laboratoř pro PGT, GENNET, Praha

Korespondenční adresa: MUDr. Alena Derbak, FertiCare SE, Bělehradská 1042/14, 360 01 Karlovy Vary, tel.: +420 353 433 950, e-mail: alenaderbak@gmail.com

Publikováno: 9. 6. 2023

Přijato: 12. 4. 2023

Akceptováno: 6. 6. 2023

Actual Gyn 2023, 15, 37-45

ISSN 1803-9588

© 2023, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Derbak A, Hasch M, Přikrylová P, Berger F, Malimánek J, Štuksová C, Veselíková J, Moskurová P, Česáková M, Volfová A, Bráborec V, Horák J, Uher P. Geneticky podmíněná onemocnění plodu v praxi oddělení reprodukční medicíny a genetiky. Actual Gyn. 2023;15:37-45

GENETICALLY DETERMINED DISEASES OF THE FETUS IN THE PRACTICE OF THE DEPARTMENT OF REPRODUCTIVE MEDICINE AND GENETICS

Original article

Abstract

The **aim** of the study was to analyze the results of the screening for birth defects, genetically determined diseases and preimplantation genetic testing of embryos.

Methods: Retrospective analysis of health services for 2,637 pregnant women from January-December 2022.

Results: In screening for birth defects and genetic fetal diseases, 216 woman were found to have an abnormality requiring further clinical management, 15 (7%) of them were diagnosed with a congenital fetal developmental defect (**Tab. 2**). Among 377 ovarian punctions performed within IVF cycle, preimplantation genetic testing (PGT) was indicated in 48 (12.7%) cases and in 19 (5%) cases PGT was indicated on account of a genetic disorder (**Tab. 3**).

Conclusion: screening for congenital developmental defects and genetic diseases allows subsequent management of the detected pathologies through preimplantation genetic testing of embryos when planning the next pregnancy or planning adequate prenatal diagnosis of future pregnancies.

Key words: congenital defect, genetic disease, fetus, reproductive medicine, preimplantation genetic testing of embryos, national registry, prenatal diagnosis

Původní práce

Abstrakt

Cílem studie byla analýza výsledků provádění screeningu vrozených vad (VV), geneticky podmíněných onemocnění (GPO) plodu a preimplantačního genetického testování embryí (PGT).

Metodika: Retrospektivní analýza zdravotních služeb u 2637 těhotných z období leden – prosinec 2022.

Výsledky: V rámci screeningu vrozených vad a geneticky podmíněných onemocnění plodu byla u 216 žen

zjištěna abnormalita vyžadující další klinický management, u 15 (7 %) z nich byla diagnostikována vrozená vývojová vada plodu (**Tab. 2**). Z 377 punkcí oocytů provedených v rámci IVF cyklu bylo preimplantační genetické testování (PGT) indikováno ve 48 (12,7 %) případech, u 19 (5 %) případů bylo PGT indikováno na základě geneticky podmíněného onemocnění (GPO) (**Tab. 3**).

Závěr: Screening vrozených vývojových vad a geneticky podmíněných onemocnění umožňuje následné řešení zjištěných patologií pomocí preimplantačního genetického testování embryí při plánování dalšího těhotenství či naplánování adekvátní prenatalní diagnostiky v budoucím těhotenství.

Klíčová slova: vrozená vada, geneticky podmíněné onemocnění, plod, reprodukční medicína, preimplantační genetické testování embryí, národní registr, prenatalní diagnostika

Úvod

Medicína se v současné době transformuje zásluhou souběžného pokroku dvou hlavních spolupracujících technologií. První představuje explozivní pokrok v informačních technologiích a druhá rychle se rozvíjející vědecké poznání v oblasti genetiky. Genetika se uplatňuje a potenciálně zasahuje do všech medicínských specializací, ale zejména je důležitá v otázkách reprodukce a ve všech pediatrických oborech. Poskytuje bezprecedentní možnosti prevence, protože většinu geneticky podmíněných onemocnění lze diagnostikovat dlouho před tím, než se objeví symptomy. Hlavní význam genetiky v klinické praxi je v osvětlování úlohy genetické variability a mutací v etiologii rozsáhlého počtu onemocnění. Prakticky každé onemocnění je výsledkem kombinovaného působení genů a prostředí, význam genetické komponenty může být variabilní. Genetické poradenství zahrnuje co nejpřesnější stanovení reprodukčního genetického rizika příslušného páru (5,9,10). Ke snížení rizika postižení dítěte může vést úprava diety nebo životního stylu matky nebo volba prenatalní diagnostiky s možností přerušování těhotenství. Další možnosti mohou zahrnovat preimplantační testování, umělé oplodnění spermiiem dárce, darování vajíčka, nebo dokonce antikoncepci či sterilizaci kombinovanou s adopcí zdravého dítěte. Preimplantační testování embrya má několik variant: PGT-A – preimplantační testování chromozomálních aneuploidií, PGT-M – preimplantační testování monogenních chorob a PGT-SR – preimplantační testování strukturálních chromozomových aberací. Tyto varianty se liší indikacemi a provedením. Umožňují vybrat embryo s nejlepšími předpoklady pro normální vývoj, ale protože se vyšetřují buňky trofoektodermu, v důsledku mozaicismu nemusí být nález ve zbytku embrya identický. Pro potvrzení se potom doporu-

čuje ještě provedení prenatalní diagnostiky (biopsie choria nebo amniocentéza) (2,3,4,5).

Metodika: Provedli jsme retrospektivní analýzu zdravotních služeb našeho zařízení u 2637 těhotných z období leden – prosinec 2022.

Výsledky: V období od ledna do prosince roku 2022 bylo provedeno celkem 2637 zdravotnických výkonů, z toho 957 kombinovaných screeningů v I. trimestru těhotenství (v 11. - 13. týdnu), 1168 podrobných hodnocení morfologie plodu ve II. trimestru těhotenství, 216 superkonziliárních ultrazvukových vyšetření v průběhu prenatalní péče a 167 invazivních výkonů (odběr choriových klků, plodové vody). Ze 162 provedených aminocentéz v roce 2022 bylo 12 (7,4 %) případů provedeno z důvodu věku, 13 (8,1 %) s pozitivním ultrazvukovým nálezem, 25 (15,4 %) pro pozitivní anamnézu (osobní, rodinnou, translokace apod.) a ve 112 případech (69,1 %) z důvodu pozitivního screeningu v prvním trimestru. Odběr choriových klků byl z celkových 5 indikován ve třech případech pro pozitivní screening, v jednom případě pro pozitivní anamnézu a v jednom případě pro pozitivní prvotrimestrální screening.

Preimplantační genetické testování embryí

V období od ledna do prosince roku 2022 jsme provedli 377 punkcí oocytů a z toho podstoupilo 48 párů preimplantační genetické testování embryí v rámci IVF cyklu. Důvodem ke genetickému vyšetření embryí byl věk žen nad 35 let (47,9 %), opakovaně neúspěšná léčba metodami asistované reprodukce včetně selhání implantace embryí (6,3 %), opakované těhotenské ztráty (6,3 %) a prekoncepčně zjištěné geneticky podmíněné onemocnění (39,6 %) (viz **Tab. 1**).

Tab. 1 Počet IVF cyklů s preimplantačním genetickým testováním embryí v roce 2022

Indikace k preimplantačnímu genetickému testování embryí	N= 48	%
Věková indikace u žen nad 35 let	23	47,9
Opakovaně neúspěšná léčba metodami asistované reprodukce a selhání implantace embryí	3	6,3
Opakované těhotenské ztráty	3	6,3
Geneticky podmíněné onemocnění	19	39,6

Tab. 2 Nalezené vrozené vady, deformace a chromozomální abnormality (Q00-Q99)

Dg.	Věk	Diagnostika a hlášení vrozených vývojových vad a geneticky podmíněných onemocnění	Stáří těhot. / týden	Výsledek gravidity
Q898, Q900	40	Abnormality chromozomů – Downův syndrom a hydrops plodu, 47,XY,+21	12	UPT v I. trimestru
Q000	20	VVV CNS – acranium, arr(X,1-22)x2	12	UPT v I. trimestru
Q898, Q900	31	Abnormality chromozomů – Downův syndrom a hydrops plodu, QF-PCR: rsa(X,Y)x1,(13,18)x2,(21)x3	13	UPT ve II. trimestru
Q792, Q989	31	VVV skeletu – omfalokéla, v array nalezena odchylka v počtu kopií zděděná od matky zasahující gen ATRX, která je zřejmě patogenního významu.	13	UPT ve II. trimestru
ORPHA 65284	36	Abnormality chromozomů – aberace se z velké části překrývá s oblastí kritickou pro vznik tzv. 3q29 mikrodelečního syndromu (de novo).	16	UPT ve II. trimestru
Q980	44	Abnormality chromozomů – Klinefelterův syndrom, karyotyp 47,XXY	16	Gravidita pokračuje
Q753, Q048, Q210	39	VVV mnohočetné – hydrocephalus a VSV - defekt komorového septa, faciální dysmorfie (karyotyp 46,XX, arr (X,1-22)x2).	17	UPT ve II. trimestru z genetické indikace
Q059	43	VVV CNS – rachischiza v bederní části páteře a ekvino-varózní postavení pravé nohy	17	UPT ve II. trimestru
Q950	39	Abnormality chromozomů – balancovaná Robertsonská translokace paternálního původu, 45,XX,-der(13,14)(q10,q10)pat	17	Gravidita pokračuje
Q234	28	VCC – syndrom hypoplastického levého srdce, karyotyp 46, XY, arr(X,Y)x1,(1-22)x2	20	UPT ve II. trimestru
Q01	28	VVV CNS – encefalokéla, QF PCR: rsa(X,Y)x1,(13,18,21)x2	20	UPT ve II. trimestru
ORPHA 640	38	Abnormality chromozomů – nalezena delece patogenního významu zděděná od matky. Delece je spojována se vznikem hereditární neuropatie s tendencí k tlakovým parézám (HNPP), která patří do skupiny dědičných neuropatií.	20	Gravidita pokračuje
Q600	23	VVV močové soustavy – ageneze pravé ledviny	21	Gravidita pokračuje
Q660	36	VVV skeletu – equinovarovní postavení chodidel	21	Gravidita pokračuje
Q660	30	VVV skeletu – equinovarovní postavení chodidel	22	Gravidita pokračuje

Kazuistika 1

Grav. 4, Para 2, 39 let. OA: bezvýznamná. Abusus: kouření 10 cigaret denně. GA: menses pravidelně od 13 let/28/5 dní. Gynekologicky neléčena. V 1. těhotenství umělé přerušování těhotenství na žádost probandky, 2. těhotenství: spontánní porod, zdravé děvče 2850 g ve 38. tt. Ve 3. graviditě matka GDM na inzulínu, porod ve 30. tt. per SC pro suspektní abrupci placenty a polyhydramnion. Děvče 1530 g, 45 cm. AS 3-4-6, po vybavení atonie, intubována, surfaktant, pobyt na JIP, trvalá hospitalizace, těžký hypotonicko-apatický syndrom, UPV dependence, tracheostomována, porucha polykání, PEG, dle MR opožděná myelinizace CNS, EMG obraz smíšené demyelinizační a axonální léze na horních i dolních končetinách. V rámci genetického testování v průběhu hospitalizace provedeno chromozomální vyšetření, array CGH a MLPA vyšetření SMA – s normálními nálezy. Gene-

alogické vyšetření: v širší rodině není žádná závažná genetická zátěž.

Molekulárně genetické vyšetření: analýza genů spojených s neuromuskulárním onemocněním. U probandky byly v genu CNTNAP1 nalezeny vzácné varianty c.987del a c.1456+1G>A v heterozygotním stavu. Jedná se o velmi vzácné varianty s predikovaným patogenním účinkem (frame-shift varianta s následnou zástavou produkce proteinu, splice site varianta s předpokládaným dopadem na sestřih mRNA). Zjištěné varianty byly v heterozygotním stavu následně potvrzeny u obou rodičů probandky. Výsledek vyšetření rodičů svědčí pro transpozici obou patogenních variant u probandky.

Patogenní varianty genu CNTNAP1 jsou spojovány s fenotypickou sekvencí kongenitální hypomyelinizující neuropatie 3/syndromem kongenitálních letálních kontraktur 7 (CHN3/LCCS7). Jedná se o autozomál-

Tab. 3 Preimplantační genetické testování embryí v roce 2022 při zjištěném geneticky podmíněném onemocnění

	MKN-10 Onemocnění	Gen (OMIM #)	Typ dědičnosti	Metoda vyšetření
1.	Q68.8 Vrozený letální syndrom kontraktur	CNTNAP1 (# 602346)	Autozomálně recesivní	PGT/karyomapping
2.	G10 Huntingtonova chorea	HTT (# 613004)	Autozomálně dominantní	PGT/karyomapping
3.	D48.9 Lynchův syndrom	MSH2 (# 609309)	Autozomálně dominantní	PGT/karyomapping
4.	H90.3 Dědičná nesyndromová hluchota	GJB2 (# 220290)	Autozomálně recesivní	PGT/karyomapping
5.	G60.0 Hereditární neuropatie (CMT1A)	PMP22 (# 601097)	Autozomálně dominantní	PGT/karyomapping
6.	D56.1 Beta talasemie	HBB (# 613985)	Autozomálně recesivní	PGT/karyomapping
7.	H90.3 Dědičná nesyndromová hluchota	GJB2 (# 220290)	Autozomálně recesivní	PGT/karyomapping
8.	H90.3 Dědičná nesyndromová hluchota	GJB2 (# 220290)	Autozomálně recesivní	PGT/karyomapping
9.	Q85.0 Neurofibromatóza typ 2	NF2 (# 607379)	Autozomálně dominantní	PGT/karyomapping
10.	Q77.7 Spondyloepifyzární dysplázie	COL2A1 (# 120140)	Autozomálně dominantní	PGT/karyomapping Sangerovo sekvenování
11.	Q43.8 Mnohočetné střevní atrezie, imunodeficit	TTC7A (# 609332)	Autozomálně recesivní	PGT/karyomapping
12.	E84.0 Cystická fibróza	CFTR (# 602421)	Autozomálně recesivní	PGT/karyomapping
13.	G10 Huntingtonova chorea	HTT (# 613004)	Autozomálně dominantní	PGT/karyomapping
14.	E70.3 Okulární/okulokutánní albinismus	TYR (# 606933)	Autozomálně recesivní	PGT/karyomapping
15.	Q04.3 Joubertův syndrom	CEP120 (# 613446)	Autozomálně recesivní	PGT/karyomapping
16.	E71.3 Adrenoleukodystrofie	ABCD1 (# 300100)	X-vázaná recesivní	PGT/karyomapping
17.	Q95 Paracentrická inverze	46,XY,inv(9)(q21.2q34)	Balancovaná translokace	PGT/karyomapping
18.	D56.0 DupXq21.1	DupXq21.1	X-vázaná	PGT metodou NGS, Sangerovo sekvenování
19.	Q95 Pericentrická inverze	46,XX,inv(3)(p25q21)	Balancovaná translokace	Array CGH

ně recesivní onemocnění s poruchou myelinizace, těžkou hypotonií, respirační insuficiencí, poruchami polykání, těžkou retardací psychomotorického vývoje a variabilním stupněm kontraktur (6,7). Nález je v souladu s fenotypem probandky. Onemocnění probandky se řadí mezi vzácná onemocnění s těžkým postižením psychomotorického vývoje a velmi závažnou prognózou.

Oba rodiče probandky jsou dle genealogie a výsledku molekulárního vyšetření přenašeči CHN3/LCCS7. Riziko přenosu patogenní varianty na potomky je u každého z nich 50 %, riziko postižení potomků toho-

to páru je 25 %. V případě plánované reprodukce je možné nabídnout preimplantační/prenatální testování. Je zde indikace ke genetickému vyšetření příbuzných 1. stupně obou rodičů probandky.

Následně byla pacientka zařazena do programu IVF s plánem preimplantačního genetického testování embryí metodou karyomapping. Řízená ovariální stimulace byla provedena protokolem s použitím antagonisty GnRH. Pick up 13. den stimulace – punkcí folikulů získány 3 oocyty, které byly následně denudovány, fertilizovány a embrya byla kultivována v Embryoskopu (semipermanentní monitoring

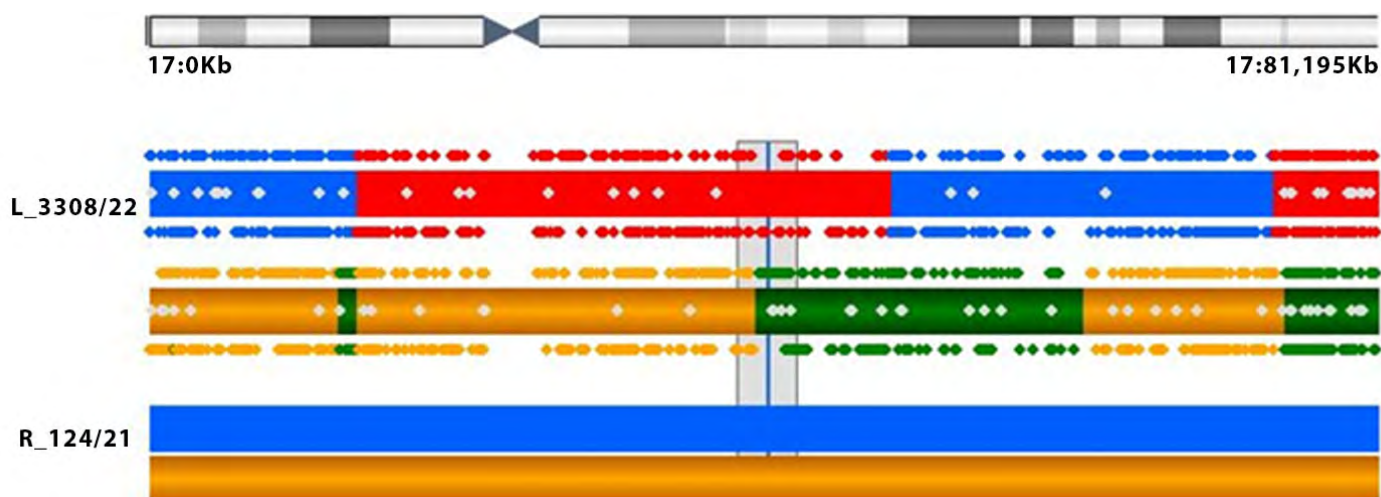
embryí do 5. dne vývoje). Biopsie trofektodermu byla provedena u jednoho embrya 5. den ve stádiu expandované blastocysty. Embryo bylo analyzováno metodou karyomappingu a následně vyhodnoceno. Vzhledem k normálnímu genetickému profilu a vyloučení přítomnosti mutace v genu CNTNAP1 bylo embryo doporučeno k transferu (viz **Tab. 4, Obr. 1, 2**). Embryologická kvalita embrya byla 4BC, hodno-

ceno dle Gardnerových kritérií, kde B – embryoblast tvoří menší množství volně seskupených buněk a C – trofoblast je tvořen několika málo buňkami. Single embryotransfer byl proveden do estrogenu a gestagenu připraveného endometria. Pozitivní hladina hCG byla stanovena 14. den po embryotransferu. Pacientka byla předána do péče obvodního gynekologa v 8. týdnu gravidity.

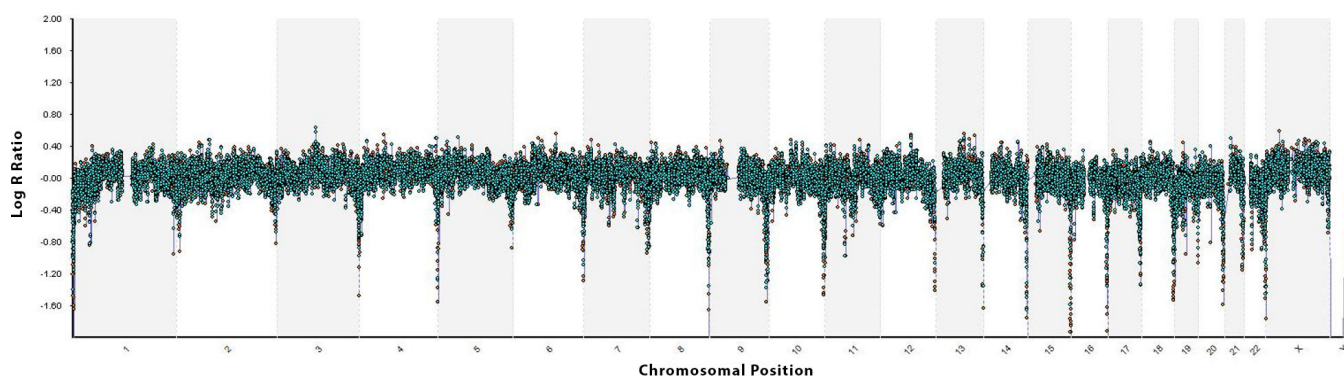
Tab. 4 Výsledek PGT

Identifikace embrya	Výsledek vyšetření genotypu (PGT-M) Výsledek vyšetření aneuploidií (PGT-A)	Závěr
	Homozygot, nosič nízkorizikového maternálního haplotypu (normální alela) a nízkorizikového paternálního haplotypu (normální alela). Euploidní embryo, chromozomové aberace nebyly detekovány.	Normální embryo – doporučeno k embryotransferu

Obr. 1 Diagram haplotypové analýzy chromozomu 17. V oblasti genu CNTNAP1 (modrá čára), byly u embrya (E_3308/22) detekovány rozdílné maternální a paternální haplotypy vzhledem k použité referenci (R_124/21), kterou byl složený heterozygot pro mutace v genu CNTNAP1.



Obr. 2 Vyšetření aneuploidií všech chromozomů u embrya s normálním nálezem



Kazuistika 2

Grav. 3, Para 1, 37 let. OA: bezvýznamná, GA: menses pravidelně od 12 let/28/5 dní.

1. těhotenství spontánní koncepce, porod císařským řezem pro HELLP/preeklampsie, syn náhlé úmrtí v 5 měsících. 2. těhotenství – spontánní koncepce, spontánní potrat v 10. tt. 3. těhotenství – IVF/ICSI/PGT (array CGH)/KET. Genealogické vyšetření: matka asthma bronchiale, vlastní sestra ulcerózní kolitida,

dcera sestry spina bifida (na invalidním vozíku). Probandka a její partner nejsou v příbuzenském vztahu a jsou zdraví. Výsledek cytogenetického vyšetření periferní krve: ženský karyotyp s balancovanou pericentrickou inverzí chromozomu 3 se zlomy v pružích 3p25 a 3q21 (**Obr. 3a, 3b**). U partnera probandky cytogenetickým vyšetřením periferní krve zjištěn normální mužský karyotyp s normálním počtem a strukturou chromozomů.

Doporučení: Pro každé těhotenství je riziko vrozených vývojových vad a genetických onemocnění na základě empirických dat odhadováno okolo 3 - 5 %. Při nezjištěné příčině náhlého úmrtí kojence by měla vždy být vyloučena genetická příčina. Jednou z příčin může být nebalancovaná forma translokace, zděděná od fenotypicky zdravých přenašečů balancované translokace. Pro nosiče takové aberace je zde zvýšené riziko chromozomálních aberací, malformací plodu nebo dysfertility. Ze všech prokázaných těhotenství končí 15-20 % samovolným potratem. Závažné komplikace v graviditě (abrupce placenty, intrauterinní úmrtí plodu, těžká preeklampsie či těžká růstová restrikce plodu) jsou přítomné v cca 5 % všech těhotenství. Riziko opakování preeklampsie v další graviditě nad 60 % mají těhotné se zatíženou anamnézou: diabetes mellitus Typ I, chronická hypertenze, chronické onemocnění ledvin nebo výskyt preeklampsie v předchozí graviditě před 28. týdnem těhotenství. Riziko trizomie 21 vzhledem k věku probandky 37 let je přibližně 1/197 v termínu. Empiricky je genetické riziko pro plody z gravidit pomocí metod IVF mírně zvýšeno oproti plodům z přirozeného početí. Riziko vrozených vývojových vad a genetických onemocnění pro potomka páru je na základě empirických dat okolo 5 %.

Celkové riziko narození dítěte s nebalancovaným karyotypem se v případě přenašeče pericentrické inverze odhaduje na 5 až 10 %. Rozsáhlejší pericentrické inverze vedoucí k životaschopnému rekombinantnímu potomstvu jsou rizikovější než menší pericentrické inverze, protože u nich jsou nebalancované segmenty v rekombinantním potomstvu kratší než u větších inverzí (8). V případě probandky je zjištěná inverze na 3. chromozomu se zlomy v pruzích 3p25

a 3q21 relativně velká (cca 60 % celkové délky chromozomu), proto odhadované výše popsané riziko je mnohem větší. Údaje o spermatogenezi získané z této studie naznačují podobné účinky v oogenezi. U mužů s inv(3)(p25q21) byly zhruba ve 30 % spermií pozorovány nebalancované rekombinace (8, 9). U nosičů inverze inv(3)(p25q21) byly popsané opakované potraty a zvýšené riziko syndromických abnormalit. Postižené děti mají těžkou poruchu vývoje s vysokou mortalitou v prvních měsících života (1).

Na základě výše uvedených dat bylo doporučeno při plánování gravidity preimplantační genetické testování se zavedením zdravého embrya. Pacientka byla zařazena do programu IVF s plánováním preimplantačního genetického testování embryí metodou array - CGH. Řízená ovariální stimulace byla provedena protokolem s použitím antagonisty GnRH. Pick up proveden 12. den stimulace. Punkcí folikulů bylo získáno 7 oocytů, které byly následně denudovány, fertilizovány a embrya byla kultivována v Embryoskopu do 5. dne vývoje. Biopsie trofektodermu byla provedena u 5 embryí 5. den vývoje ve stádiu expandovaných blastocyst. Metodou array CGH bylo analyzováno a následně vyhodnoceno všech 5 embryí. Jedno embryo mělo normální nebo balancovaný genetický profil a bylo doporučeno k transferu (viz **Tab. 5, Obr. 6**). Embryologická kvalita embrya byla 4AB, hodnocení provedeno dle Gardnerových kritérií, kde A – embryoblast tvoří mnoho buněk, které jsou těsně spojené a B – trofoblast z méně buněk tvořících rozvolněný epitel. Single embryotransfer byl proveden do estrogenera a gestageny připraveného endometria. Pozitivní hladina hCG byla stanovena 14. den po embryotransferu. Pacientka byla předána do péče obvodního gynekologa v 8. týdnu gravidity.

Tab 5 Výsledek genetického preimplantačního screeningu chromozomálních aneuploidií metodou array CGH

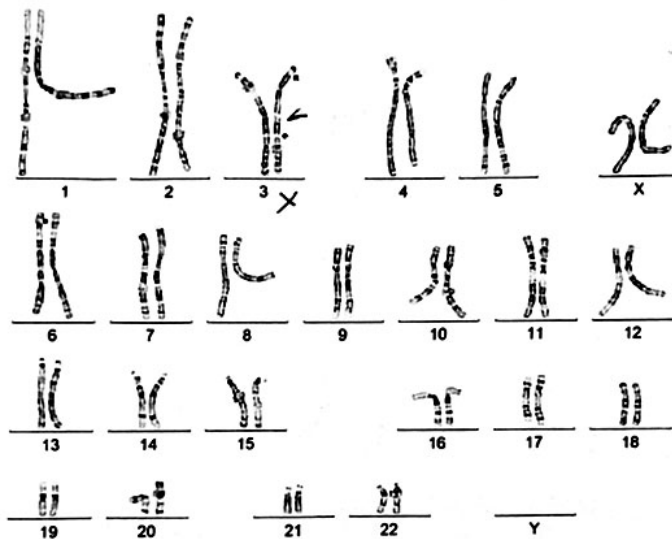
Embryo	Výsledek	Interpretace	Embryotransfer
1.	Monozomie 15 (Obr. 4)	Abnormální embryo	Ne
2.	Trizomie 14 (Obr. 5)	Abnormální embryo	Ne
3.	Normální genetický profil (Obr. 6)	Normální/balancované embryo	Ano
4.	Komplexní genetické změny, fragmentovaná DNA (Obr. 7)	Abnormální embryo	Ne
5.	Trizomie 16 (Obr. 8)	Abnormální embryo	Ne

Biopsie buněk trofektodermu byla provedena u 5 embryí. Následně byla provedena celogenomová amplifikace DNA. Všechna embrya byla analyzována metodou array CGH.

Embryo č. 3 (**Obr. 6**) bylo vyhodnoceno jako pravděpodobně normální a bylo doporučeno k embryotransferu. Embrya č. 1 (**Obr. 4**), 2 (**Obr. 5**), 4 (**Obr. 7**) a 5 (**Obr. 8**) byla vyhodnocena jako pravděpodobně abnormální, a nejsou tudíž doporučena k embryotransferu.

V případě gravidity doporučujeme kontrolní prenatalní vyšetření. Vyšetření nerozliší normální od balancované formy translokace. Metodou array CGH nemohou být zachyceny bodové mutace, balancované chromozomální aberace, nízkofrekvenční mozaika a změny pod rozlišovací schopností metody. Komplexní genetické změny – nalezeno tři a více genetických změn.

Obr. 3a Ženský karyotyp s balancovanou pericentrickou inverzí 46,XX, inv(3)(p25q21)

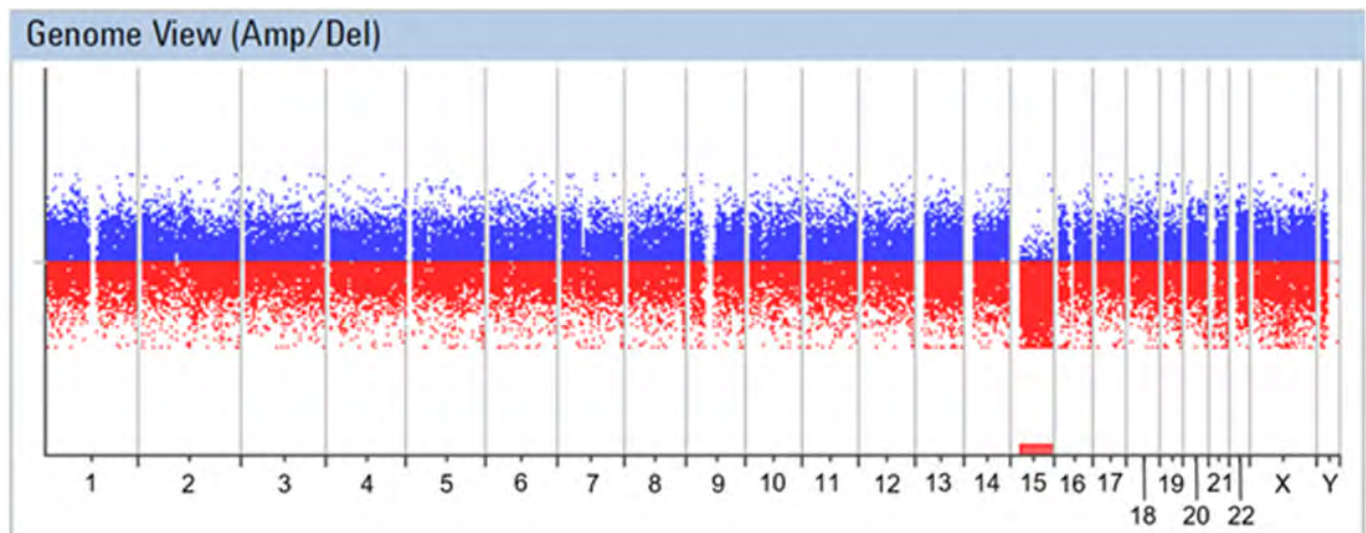


Obr. 3b Chromozom 3 se zlomy v pružích 3p25 a 3q21

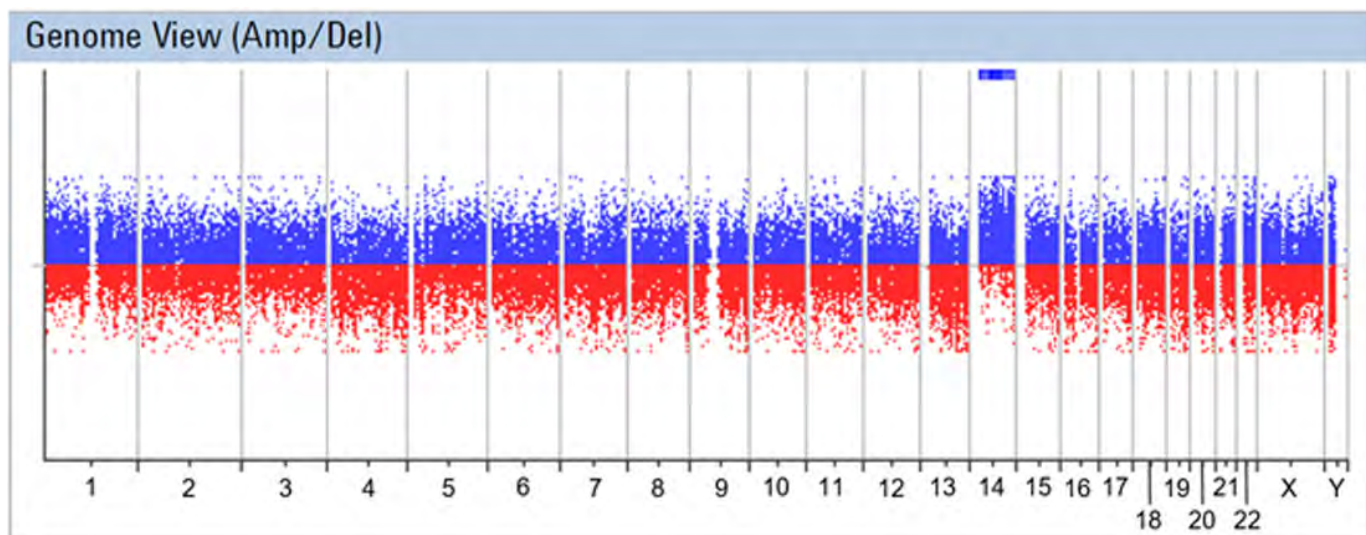


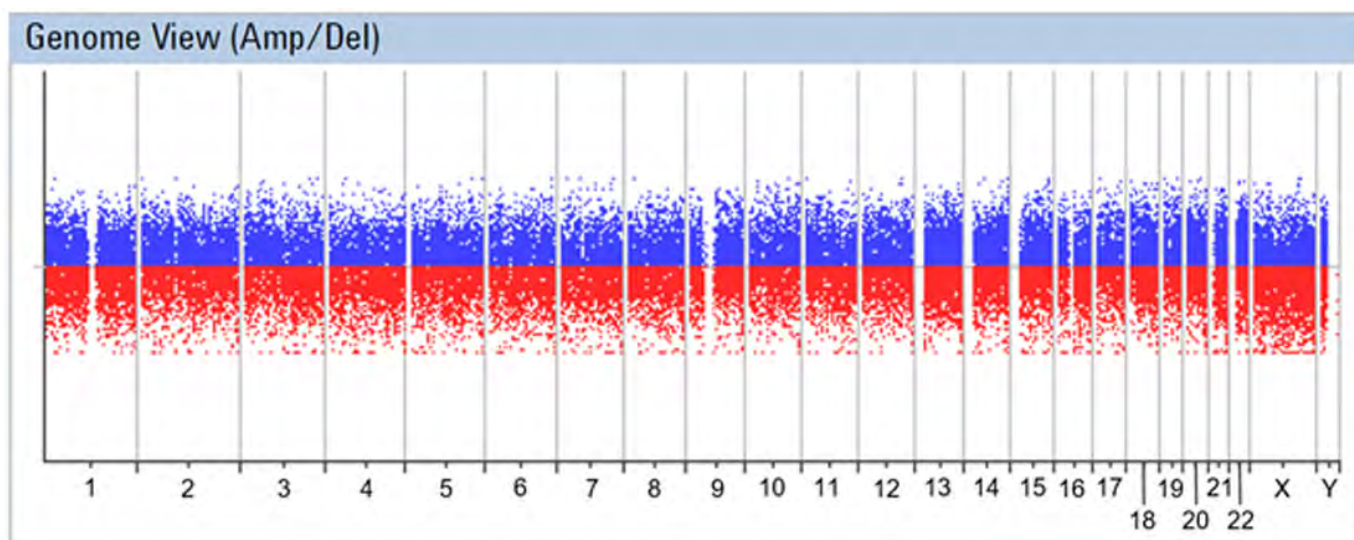
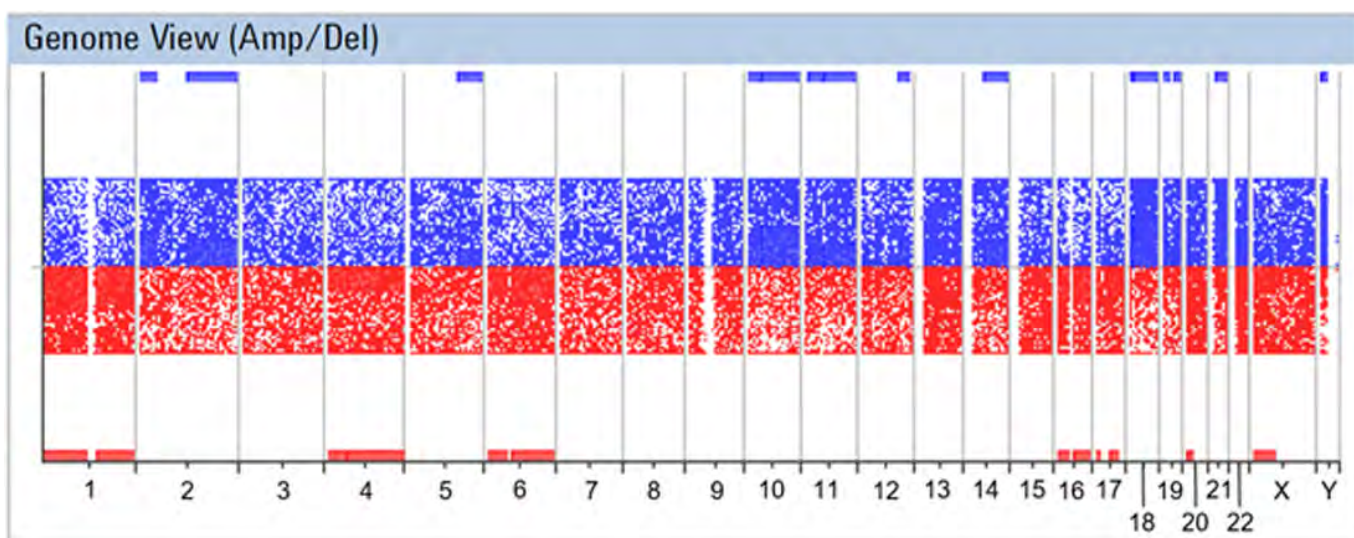
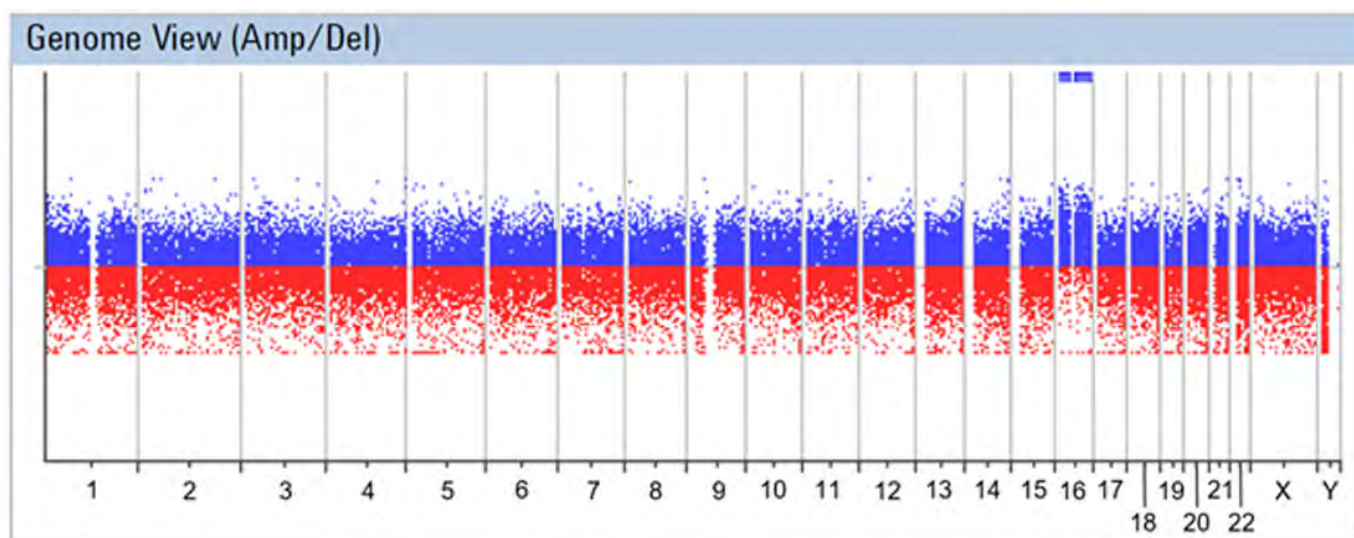
Vyšetření aneuploidií všech chromozomů u jednotlivých embryí:

Obr. 4 Embryo č. 1 – monozomie 15



Obr. 5 Embryo č. 2 - trizomie 14



Obr. 6 Embryo č. 3 – normální / balancovaný genetický profil**Obr. 7** Embryo č. 4 - komplexní genetické změny, fragmentovaná DNA**Obr. 8** Embryo č. 5 - trizomie 16

Závěr

Provedli jsme retrospektivní analýzu na našem pracovišti a prezentovali jsme dvě kazuistiky z analyzovaného materiálu. Preimplantační genetické testování můžeme považovat za časnou formu prenatální diagnostiky, která umožňuje výběr a transfer zdravých embryí, předchází klasickou prenatální diagnostiku v probíhajícím těhotenství. Identifikace postižených

embryí in vitro může být považována za přijatelnější než případné ukončení již probíhajícího těhotenství na základě výsledků prenatální diagnostiky, které není možné dříve než na konci prvního trimestru gravidity. Díky této diagnostice se mohou mnoha pářům s rizikem závažného dědičného postižení narodit zdravé děti.

Literatura

1. Allderdice PW, Browne N, Murphy DP. Chromosome 3 duplication q21 leads to deletion p25 leads to pter syndrome in children of carriers of a pericentric inversion inv(3) (p25q21). *Am J Hum Genet.* 1975;27(6):699-718
2. Gregor A, Šípek A, Šípek A jr., et al. Prenatální diagnostika chromozomálních aberací, Česká republika: 1994-2007. *Česká Gynekol.* 2009;74(1):44-54
3. Gregor V, Šípek A, Calda P, et al. Prenatální diagnostika vrozených vad diagnostikovaných ultrazvukem, Česká republika 1994-2007. *Česká Gynekol.* 2008;73(6):340-350
4. Handyside AH, Harton GL, et al. Karyomapping: a universal method for genome wide analysis of genetic disease based on mapping crossovers between parental haplotypes. *J Med Genet.* 2010 Oct;47(10):651-8, doi:10.1136/jmg.2009.069971
5. Korf BR, Irons MB. *Human genetics and genomics.* 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2013. 288 p.
6. Lakhani S, Doan R, Almureikhi M, Partlow JN, AL Saffar M, et al. Identification of a novel CNTNAP1 mutation causing arthrogryposis multiplex congenita with cerebral and cerebellar atrophy. *Eur J Med Genet.* 2017;60(5):245-249
7. Laquerriere A, Maluenda J, Camus A, Fontenas L, Dieterich K, et al. Mutation in CNTNAP 1 and ADCY6 are responsible for severe arthrogryposis multiplex congenita with axoglial defects. *Hum Mol Genet.* 2014;23(9):2279-2289
8. Morel F, et al. Meiotic segregation analysis in spermatozoa of pericentric inversion carriers using fluorescence in-situ hybridization. *Human Reproduction.* 2007;22(1):136-141
9. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson and Thompson's genetics in medicine.* 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
10. Pritchard DJ, Korf BR. *Základy lékařské genetiky.* 2. vyd. Praha: Galén; 2021. 242 s.