

## **Odporúčania ku indikovaníu cytogenetických a molekulárno-cytogenetických vyšetrení na základe anamnestických údajov a klinického vyšetrenia pacienta vrátane prenatalného obdobia.**

(v nadväznosti na OU MZSR č. 14631-3/2006-OZS zo dňa 19.10.2006, Vestník MZ SR 2006: Odborné usmernenie MZ SR o prenatalnom multimarkerovom skríningu vrodených vývojových chýb (VVCH); pri zohľadnení pokrokov v prenatalnom skríningu a prenatalnej diagnostike za roky 2006-2016), inovované v Metodickom usmernení hlavného odborníka- Odporúčanie pre lekársku genetiku ku indikovaníu prenatalných genetických testov na podklade výsledkov prenatalného multimarkerového skríningu vrodených vývojových chýb (VVCH), v nadväznosti na „A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. E.C.A. Permanent Working Group for Cytogenetics and Society“ publikovanom v E.C.A. Newsletter, január 2012, v zmysle Koncepcie zdravotnej starostlivosti v odbore lekárska genetika zo dňa 14. apríla 2014, čiastka 21-22, ročník 62, v zmysle štatútu hlavných a krajských odborníkov, Vestník Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky zo dňa 18. novembra 2011, čiastka 34-36, ročník 59.) prijíma výbor Slovenskej spoločnosti lekárskej genetiky spolu s hlavným odborníkom MZ SR: Odporúčania ku indikovaníu cytogenetických vyšetrení na základe anamnestických údajov a klinického vyšetrenia pacienta vrátane prenatalného obdobia. Odporúčanie nezahŕňa špecifické onkocytogenetické indikácie a vyšetrenia.

V súčasnosti sa cytogenetická analýza (karyotypovanie, vyšetrenie numerických a štruktúrových zmien chromozómov) uskutočňuje na 2 úrovniach:

- 1) **Klasická cytogenetika mikroskopická úroveň (rozlišovacia schopnosť 5-15 MB )**
- 2) **Molekulárna cytogenetika, submikroskopická úroveň (rozlišovacia schopnosť rádovo 100 kb)**

### **Indikácia cytogenetickej analýzy (karyotypovanie):**

#### ***A. na základe klinických príznakov pacienta/probanda:***

##### **1. úroveň – klasická cytogenetika**

- vrodené vývojové chyby, deformácie a dysmorfie;
- mentálna a alebo vývinová retardácia nejasej etiológie;
- choroby autistického spektra;
- primárna alebo sekundárna amenorea, predčasná menopauza;
- patologický spermioqram – azoospermia/oligospermia/teratozoospermia;
- abnormálny rast – nízky vzrast, vysoký vzrast, dysproporčný rast, mikrocefália, makrocefália, dyskranie, štruktúrové deformácie mozgu, štruktúrové anomálie vnútorných orgánov;
- klinické prejavy syndrémov spojených s patologickým karyotypom;
- poruchy somatosexuálneho vývoja/nejednoznačný genitál a niektoré endokrinologické poruchy;
- polymalformácie, polydysmorfie;
- X-viazané recesívne ochorenie u ženy;
- klinické príznaky syndrémov chromozómovej instability.

## 2. úroveň – molekulárna cytogenetika

- vyšetrenie v nadväznosti na potrebu upresnenia zistenej CHA u pacienta/probanda, (zistenej na úrovni klasickej cytogenetiky alebo metódou FISH)
- z indikácie odôvodnenej klinickým genetikom, ak bol zistený normálny karyotyp v 1. línii, teda klasickou cytogenetikou:
- dysmorfia a početné vývinové chyby pacienta, kde klasická cytogenetika (záchytnosť do 5 %) neodhalila CHA (záchytnosť molekulárnej cytogenetiky okolo 20 %)
- mentálna/vývinová retardácia pacienta, kde klasická cytogenetika (záchytnosť do 5 %) neodhalila CHA (záchytnosť molekulárnej cytogenetiky okolo 20 %)
- choroby autistického spektra pacienta, kde klasická cytogenetika (záchytnosť do 5 %) neodhalila CHA (záchytnosť molekulárnej cytogenetiky okolo 20 %)

Cytogenetické vyšetrenie musí dosiahnuť úroveň takej kvality, ktorá umožňuje čo najpresnejšiu interpretáciu výsledkov vo vzťahu ku analyzovanej problematike pacienta/rodiny, vrátane potvrdenia neprítomnosti chromozómovej aberácie.

### ***B. indikácie cytogenetickej analýzy plodu z plodovej vody , choriových klkov, krvi plodu na základe indikácií z prenatalných skríningov:***

- má sa vyšetrovať karyotyp plodu z každej odobratej vzorky v rámci indikácií prenatalnej genetickej diagnostiky, indikáciu prenatalnej cytogenetickej diagnostiky a použitie konkrétnych cytogenetických metód vykoná lekár – klinický genetik, na základe podrobnej analýzy údajov a vyhodnotení genetických rizík pre plod;
- obdobie počas ktorého je možné vykonávať prenátálne genetické vyšetrenia plodu aj s rozhodovaním o UPT je limitované. Preto je dôležitá aj rýchlosť vykonania vyšetrení a získania informácií. Z tohto dôvodu, ako aj dôvodu výrazného poklesu vykonávania invazívnych genetických vyšetrení je v súčasnosti odporúčané stanovenie numerických aberácií chromozómov 13, 18, 21, X a Y, metódou FISH alebo QF-PCR, už v prvom kroku prenátálneho genetického vyšetrenia.

## 1. úroveň – klasická cytogenetika

- vek matky nad 38 rokov v čase pôrodu (staršia dohoda s gynekologicko-pôrodnickou spoločnosťou), tzv. veková indikácia, epidemiologicky odôvodnená,
- nosičstvo balansovanej chromozómovej anomálie (CHA) u rodiča,
- výskyt CHA u potomka alebo v blízkom príbuzenstve,
- ultrasonograficky zistená vývojová chyba plodu,
- ultrasonograficky zistená „pozitívita“ 2 a viac ultrasonografických minormarkerov,
- štandardne vyhodnotený „pozitívny“ multimarkerový skríning gravidity v kontexte zvolenej stratégie prenátálneho skríningu, riziko Downovho syndrómu 1:250 a viac, abnormálny biochemický skríning (prítomnosť dvoch a viac výsledkov mimo rozsah 0,5 - 2,5 MoM)
- zistené vysoké riziko CHA (aneuploidia ev. iná) v skríningu cffDNA.
- neúspešný alebo neinformatívny výsledok skríningu cffDNA ak pretrváva „štandardná“ indikácia pre cytogenetické vyšetrenie plodu;
- NT (nuchálna translucencia) nad 3,0 mm s/bez pozitivity UZV iných minormarkerov (dĺžka nosovej kosti, prenasálne zhrubnutie, prietok ductus venosus, trikuspidálna regurgitácia)
- riziko DS 1:250 vypočítané len na základe ultrasonografických nálezov v I. trimestri, ak nemáme aj vyšetrenie biochemických markerov; alebo riziko podľa zvolenej kontingenčnej skríningovej stratégie,
- prítomnosť 2 a viac ultrasonografických minormarkerov pre riziko Downovho syndrómu v II. Trimestri (hypoplázia nosovej kosti, hyperechogénne črevo, echogénny intrakardiálny fokus, renálna pylektázia, skrátenej femur/humerus, dvojcievny

pupočník, cysty plexus chorioideus, klinodaktýlia, prietok ductus venosus, rozšírenie NF)  
- lekár – klinický genetik, indikuje podľa povahy nálezov rozšírenie vyšetrenia karyotypu na zistenie konkrétnych mikrolečných/mikroduplikačných syndrómov buď jednotlivo, alebo v určitom vyšetrovacom bloku, jemu dostupnými metódami (napríklad DiGeorge syndróm, Prader-Willi syndróm a pod.)  
- alebo vyšetrenia z 2. línie molekulárnej cytogenetiky.

## **2. línia - molekulárna cytogenetika**

**- chromozómová anomália u plodu, ak je potrebné upresnenie s cieľom korektnej interpretácie patologického nálezu** (vyšetrenie molekulárnej cytogenetiky sa indikuje pri zistení susp. chromozómovej anomálie, ktorá sa metódami klasickej cytogenetiky nedá jednoznačne upresniť, alebo v obdobnej indikácii ako je vyšetrenie bloku mikrolečných a mikroduplikačných syndrómov)

- gravidita s abnormálnym ultrasonografickým nálezom u plodu (vývojová chyba plodu, polymalformácie, polydysmorfie)  
- gravidita s plodom, kde je namerané NT nad 3,0mm  
- gravidita v rodine so známym nosičstvom klinicky signifikantnej CHA zistenej pre- alebo postnatálne metódou molekulárneho karyotypovania.

### **C. indikácie cytogenetickej analýzy vzoriek z potrateného/mŕtvorodeného plodu/ novorodenca**

- Vyšetrenie potrateného plodu/mŕtvorodenca pomocou klasického alebo molekulárneho cytogenetického vyšetrenia karyotypu, alebo iných cielených molekulovo-genetických techník (QF-PCR, FISH, MLPA a pod.) sa indikuje ak je možné očakávať objasnenie príčiny VVCH, VVCH +/- IUGR, dysmorfie alebo príčiny spontánneho abortu alebo úmrtia plodu.  
- vyšetrenie plodu alebo mŕtvorodeného dieťaťa, ak bolo indikované cytogenetické prenatalné vyšetrenie podľa bodu B., ale z dajakých dôvodov sa vyšetrenie plodu neuskutočnilo *intravitam*.  
- alebo vyšetrenie plodu (fetálna strata po ukončení 15. týždni gravidity) alebo mŕtvorodeného dieťaťa s VVCH, VVCH +/- IUGR, s dysmorfiou. Cytogenetické metódy sa v týchto prípadoch použijú v následnej postupnosti (podľa dosiahnutej možnosti vyšetriť vzorku):

1. QF-PCR/FISH/MLPA a pod. - vyšetrenie aneuploidí,
2. klasický karyotyp (pri pravdepodobnej úspešnosti kultivácie),
3. cytogenetické vyšetrenie metódou molekulárnej genetiky

### **D. na základe anamnestických údajov o rodine probanda/ partnerov:**

#### **1. línia – klasická cytogenetika**

- mentálna/vývinová retardácia alebo iná choroba v rodine spojená s možnou chromozómovou anomáliou, ak nie je možné vyšetriť postihnutého jedinca a vykonať cielenú identifikáciu chromozómovej anomálie  
- vyšetrenie geneticky rizikových osôb v rodine na základe genealogických údajov odvodené od zistenej chromozómovej chyby u probanda alebo člena rodokmeňa  
- výskyt chromozómovej chyby u pacienta v rodine  
- výskyt balansovanej chromozómovej prestavby v rodine  
- výskyt reprodukčných strát /reprodukčnej patológie v partnerstve ev. vyšší výskyt reprodukčných strát /reprodukčnej patológie v rodine

- sterilita páru
- úmrtie novorodenca alebo mŕtvonarodené dieťa nejasnej etiológie
- prenatalne diagnostikovaný patologický karyotyp plodu alebo nezvyčajný chromozómový variant
- darcovia tkanív a pohlavných buniek
- indikované FISH vyšetrenia v nadväznosti na potrebu upresnenia zistenej CHA
- zlyhanie liečby porúch reprodukcie metódami asistovanej reprodukcie

## **2. línia – molekulárna cytogenetika**

- vyšetrenie v nadväznosti na zistenú chromozómovú anomáliu u osoby, ak je odôvodnená potreba upresnenia metódou molekulárnej cytogenetiky
- ciele vyšetrenie duplikácie delécie u rodičov dieťa/plodu s nejasne interpretovateľným nálezom v molekulárnom cytogenetickom vyšetrení

### **Spracovali:**

MUDr. Martin Mistrík, MUDr. Peter Križan, CSc., prof. RNDr. Ľudevít Kádaši, DrSc., MUDr. Iveta Mílkva, MUDr. Alica Valachová, RNDr. Renáta Lukačková, MUDr. František Cisárik, CSc. (Hlavný odborník MZ SR)

**Schválené výborom SSLG, dňa 17. októbra 2018 upgrade schválené máj 2021**