



Cytogenetická  
laboratoř Brno

## POUČENÍ O GENETICKÉM LABORATORNÍM VYŠETŘENÍ

Neinvasivní detekce aneuploidií vybraných chromozomů metodou masivního paralelního sekvenování



TRISOMY test



TRISOMY test XY



TRISOMY test+

### POUČENÍ

#### 1) Popis účelu navrhovaného genetického laboratorního vyšetření – neinvasivního testu

- a) **TRISOMY test** je neinvasivní, prenatalní screeningový test (Non Invasive Prenatal Testing NIPT) plodu k určení rizika úplné „trizomie“ některého z chromozomů 21, 18 nebo 13.

Dědičná informace člověka je zapsaná do DNA. DNA je uložena ve speciálních strukturách buněčného jádra – v chromozomech. Jádro zdravé buňky člověka obsahuje 46 chromozomů uspořádaných v párech. Výraz „trizomie“ znamená, že v jádrech buněk plodu se místo očekávaných dvou chromozomů nachází některý z vyšetřovaných chromozomů ve třech kopiích. Trizomie chromozomu 21 je Downův syndrom, trizomie chromozomu 18 je Edwardsův syndrom a trizomie chromozomu 13 je Patauův syndrom.

V níže uvedených případech musí tomuto genetickému laboratornímu vyšetření předcházet genetická konzultace, kterou provádí lékař se specializací v lékařské genetice (kvůli správné informovanosti o účelu, důsledcích a omezeních navrhovaného genetického laboratorního vyšetření):

- Je-li zvýšené riziko trizomie chromozomu 21, 13 nebo 18 u plodu zjištěné při prenatalním screeningu I. či II. trimestru.
- Je-li zvýšené riziko trizomie chromozomu 21, 13 nebo 18 u plodu na základě věku těhotné (35 a více let) v době předpokládaného porodu.
- Je-li zvýšené riziko trizomie chromozomu 21, 13 nebo 18 u plodu na základě osobní a/nebo rodinné anamnézy.
- Je-li zvýšené riziko jiných geneticky podmíněných a/nebo dědičných onemocnění u plodu na základě osobní a/nebo rodinné anamnézy, které není možné touto metodou ani potvrdit, ani vyloučit.
- Je-li u plodu zjištěn patologický výsledek některého vyšetření, např. ultrazvukového, který je indikací pro použití jiných laboratorních diagnostických metod.

Výsledek vyšetření může obsahovat i informace o pravděpodobném pohlaví plodu, která se poskytuje jen na žádost těhotné ženy poučené v souladu se zákonem 373/2011 Sb. a identifikované na straně 1 tohoto dokumentu (dále jen „těhotná“). Pohlaví plodu se stanovuje na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti DNA úseků, které jsou specifické pro (mužský) pohlavní chromozom Y.

- b) **TRISOMY test XY** zjišťuje riziko úplné trizomie chromozomů 21, 18 a 13, chromozomové pohlaví plodu a poruchy počtu pohlavních chromozomů

tabulka 1: TRISOMY test

Trizomie	Pohlaví plodu
Downův syndrom (trizomie 21)	ano, pravděpodobné pohlaví
Edwardsův syndrom (trizomie 18)	
Patauův syndrom (trizomie 13)	

tabulka 2: TRISOMY test XY, vyšetřované chromozomové poruchy

Trizomie	Pohlaví plodu	Poruchy pohlavních chromozomů
Downův syndrom (trizomie 21)	ano, chromozomové pohlaví	Turnerův syndrom (45,X)
Edwardsův syndrom (trizomie 18)		Klinefelterův syndrom (47,XXY)
Patauův syndrom (trizomie 13)		XXY syndrom (47,XXY) XXX syndrom (47,XXX)

- c) **TRISOMY test+** zjišťuje riziko úplné trizomie chromozomů 21, 18, a 13, chromozomální pohlaví plodu a poruchy počtu pohlavních chromozomů. Dále zjišťuje riziko vybraných mikroleceí.

tabulka 3: Trisomy test +, vyšetřované chromozomové poruchy

Trizomie	Pohlaví plodu	Poruchy pohlavních chromozomů	Mikroleční syndromy
Downův syndrom (trizomie 21)	ano, chromozomové pohlaví	Turnerův syndrom (45,X)	DiGeorgův syndrom (22q11)
Edwardsův syndrom (trizomie 18)		Klinefelterův syndrom (47,XXY)	Prader-Willi a Angelmanův syndrom (15q11)
Patauův syndrom (trizomie 13)		XXY syndrom (47,XXY) XXX syndrom (47,XXX)	Cri-du-chat syndrom (5p15) Syndrom delecce 1p36 Wolf-Hirschhornův syndrom (4p16.3)

#### 2) Popis navrhovaných postupů a vyšetření:



- a) Vyšetření vyžaduje odběr malého množství krve (10ml) těhotné ženy. Odběr je možné učinit nejdříve po ukončeném 10. týdnu gravidity. Asi 4% odběrů je nutné opakovat pro nízký podíl DNA plodu v celkové izolované cirkulující DNA. Pro odběry realizované před ukončeným 12. týdnem je toto riziko o něco vyšší. Opakování odběru se může vyžadovat i při nedodržení preanalytických podmínek.
- b) Vzorky krve, plazmy nebo DNA budou zpracovány v Cytogenetické laboratoři Brno (dále jen Laboratoř), která zabezpečí vyšetření vzorků a interpretaci výsledku a to ve spolupráci se společností Trisomy test, s.r.o., se sídlem Ilkovičova 8, Bratislava, SR (dále jen TT, s.r.o.).
- c) Laboratoř zpracuje pouze vzorky doručené společně se správně vyplněnou žádankou, doporučením lékaře a podepsaným informovaným souhlasem těhotné, který se týká genetického testování i zpracování osobních údajů.
- d) Předmětem analýzy je tzv. volná DNA, která pochází především z placenty (cell free fetal DNA, cffDNA) a koluje v krvi těhotné. Izolovaná cffDNA ve velké míře reprezentuje celkovou DNA plodu a analyzuje se genetickou laboratorní metodou celogenomového resekvenování s nízkým pokrytím. Údaje získané celogenomovou resekvenační analýzou se vyhodnotí počítačem asistovaným bioinformatickým postupem.
- e) TRISOMY test, TRISOMY test XY a TRISOMY test + je možné využít i při těhotenství po asistované reprodukci (IVF) včetně případů s darovanými gametami.
- f) TRISOMY test je možné využít i pro vícečetná těhotenství, ale v případě patologického nálezu není možné přímo z výsledku vyšetření přiřadit nálezk konkrétnímu plodu. TRISOMY test XY a TRISOMY test + nejsou vhodné pro vícečetná těhotenství.

### 3) Rizika výkonu a neočekávané důsledky vyšetření pro těhotnou a příbuzné osoby:

- a) Riziko spojené s odběrem vzorku je minimální, v místě vpichu jehly může vzniknout modřina nebo výjimečně zánět
- b) Vyšetření je označováno jako neinvazivní, protože pro získání vzorku pro laboratorní vyšetření není potřebný vpich do dělohy. Nehrozí proto riziko potratu, krvácení, úniku plodové vody, nitroděložní infekce nebo jiných gynekologicko – porodnických komplikací.
- c) Výsledek vyšetření může znamenat pro těhotnou, partnera, geneticky příbuzné a sociálně blízké osoby vážné zdravotní a etické výzvy, včetně možnosti ukončit těhotenství ze zdravotní indikace v souladu s legislativou pro stát, kde byl vzorek odebrán.

### 4) Navrhovaná genetická vyšetření TRISOMY test, TRISOMY test XY nebo TRISOMY test + mají tyto alternativy:

- a) Neinvazivní screeningové testování (NIPT), které nabízejí jiné laboratorní společnosti.
- b) Genetické laboratorní vyšetření ze vzorků získaných metodou biopsie choriových klků (CVS) aminocentézou (AMC).

### 5) Výstup genetických laboratorních vyšetření TRISOMY test, TRISOMY test XY nebo TRISOMY test +

Laboratoř vydá výsledek vyšetření vzorku zpravidla 10. pracovní den po doručení vzorku (den doručení se do lhůty nepočítá) či připsání platby na účet Laboratoře za předpokladu, že vzorek bylo možné laboratorně zpracovat v souladu se správnou laboratorní praxí, a že bylo možné získat výsledek, který na úrovni rozlišovací schopnosti použité metody odpovídá na diagnostickou otázku. Vzhledem na biologickou variabilitu se v malém procentu vzorků vyžaduje prodloužení laboratorní analýzy o 24 až 72 hodin. V těchto případech bude výsledek dodán s příslušným zpožděním (týká se asi 10% vzorků).

#### a) Výsledek:

- i) V případě TRISOMY testu je výsledkem informace o pozitivním resp. negativním výsledku analýzy s ohledem na sledované trizomie a určení pravděpodobného pohlaví plodu (viz Tab. 1).
- ii) V případě TRISOMY testu XY se kromě sledovaných trizomií vyšetřuje i chromozomové pohlaví plodu a počet pohlavních chromozomů
- iii) V případě TRISOMY testu + se kromě sledovaných trizomií vyšetřuje i chromozomové pohlaví plodu a počet pohlavních chromozomů i další vybrané chromozomové poruchy (viz Tab. 3).

#### b) Negativní výsledek:

Negativní výsledek TRISOMY testu, TRISOMY testu XY nebo TRISOMY testu+ znamená, že ve vyšetřeném vzorku nebyla nalezena změna, která by nasvědčovala přítomnosti sledovaných trizomií, mikroleceí nebo poruch počtu pohlavních chromozomů (viz bod 1. a.- c., Tab 1, 2, 3)

#### c) Pozitivní výsledek (standardní zjištění):

- i) Pozitivní výsledek TRISOMY testu, TRISOMY testu XY nebo TRISOMY testu + znamená, že ve vyšetřeném vzorku byla nalezena změna, která svědčí pro přítomnost sledovaných trizomií, mikroleceí nebo poruch počtu pohlavních chromozomů (viz bod 1. a.- c., Tab 1, 2, 3).
- ii) V případě pozitivního výsledku je nutná genetická konzultace.
- iii) Genetickou konzultací je také nutné provést:
  - a.) Pokud dojde k rozporu mezi výsledkem vyšetření a klinickým obrazem a/nebo výsledky jiných vyšetření.

b.) Pokud se zjistí nové skutečnosti, které je nutné interpretovat ve vztahu k výsledku vyšetření.

**d) Pozitivní výsledek (neočekávané nálezy):**

V případě TRISOMY testu + znamená, že Laboratoř zjistila jinou, cíleně nehledanou významnou změnu genetické informace, která není součástí vyšetření (neočekávaný nálezy).

Za významnou změnu genetické informace se v tomto případě považuje:

- trizomie nebo monozomie kteréhokoliv z chromozomů;
- mozaikové formy trizomií nebo monozomií, které uvádíme jen při podílu patologické linie nad 50% a vždy ve vztahu k podílu fetální frakce;
- parciální trizomie nebo parciální monozomie kteréhokoliv z chromozomů, když je nadpočetný nebo chybějící úsek větší než 10 milionů bází;
- mozaikové formy parciálních trizomií nebo monozomií, které uvádíme při podílu patologické linie nad 50% a vždy ve vztahu k podílu fetální frakce;
- další mikrolece a mikroduplikace, které jsou metodou necíleně identifikované.

Laboratoř smí takto získané zjištění oznámit ve výsledku vyšetření jen za výjimečných okolností:

- v případě, že se použil TRISOMY test +;
- na žádost těhotné a s jejím pozitivním vyjádřením informovaného souhlasu v tomto dokumentu;
- v případě, že je dostupná interpretace výsledku vyšetření specialistou v oboru lékařská genetika

**e) Neinformativní výsledek vyšetření znamená, že dodaný vzorek nebylo možné laboratorně zpracovat v souladu se správnou laboratorní praxí (např. u vzorku byl nízký podíl DNA plodu) nebo výsledek vyšetření neodpovídá na diagnostickou otázku. V takovém případě Laboratoř:**

- i) automaticky a bezplatně zopakuje vyšetření ze stejného vzorku, lhůta na poskytnutí výsledku se však v tomto případě prodlouží z 10 na 14 pracovních dnů (týká se asi 10% vzorků) nebo
- ii) nabídne bezplatné opakování vyšetření z nového vzorku (týká se asi 4% vzorků). Nový odběr se doporučuje provést v časovém odstupu 14 dnů od prvního odběru. V tomto případě se termín vydání definitivního výsledku přiměřeně prodlouží. Když se nepodaří získat informativní výsledek opakovaným vyšetřením prvního vzorku ani vyšetřením druhého vzorku a nebude již možno aplikovat bod iii), Laboratoř těhotné vrátí 50% zaplacené sumy (s výjimkou těhotných, které jsou léčeny injekcemi nízkomolekulárního heparinu [LMWH], viz bod 7. f.).
- iii) v případě, že nebude možné zabezpečit plně informativní výsledek ani z opakovaného odběru vydá Laboratoř částečně informativní výsledek v nejvyšší možné dosažené úrovni testu (Trisomy Test Plus / Trisomy Test XY / Trisomy Test), přičemž vzniká nárok na vrácení rozdílu sumy mezi objednaným a vyhodnoceným testem. Výsledek testu se bude považovat za řádně vykonaný a definitivní.

**f) Určení pohlaví plodu:**

**TRISOMY test** může zjistit pravděpodobné pohlaví plodu (mužské nebo ženské). Výsledek nevyovídá o případných poruchách počtu pohlavních chromozomů.

**TRISOMY test XY a TRISOMY test+** zjišťují chromozomální pohlaví plodu a poruchy počtu pohlavních chromozomů. Vyšetření pohlaví plodu je prováděno v souladu se zákonem 373/2011 Sb.

**6) Přesnost a výpovědní hodnota neinvazivního testu (NIPT):**

- a) Přesnost testu je číselně vyjádření pravděpodobnosti, že je výsledek testu (negativní nebo pozitivní) stanovený správně. Pravděpodobnost správného výsledku je pro trizomie 21, 18 a 13 velmi vysoká, porovnatelná s výsledkem rozsáhlé metaanalýzy publikované v roce 2015, sumarizující výsledky 37 studií z celého světa (Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Mar;45(3):249-66). Pro trizomii 21 je přesnost testu minimálně 99,9% a pro trizomie 18 a 13 se přesnost blíží k 99,9%.
- b) Test má rovněž velkou výpovědní hodnotu, která je nejméně 10x větší než výpovědní schopnost kvalitních biochemických screeningových testů.

**7) Upozornění na limitaci neinvazivního testu (NIPT):**

- a) Všechny neinvazivní testy NIPT, tedy i TRISOMY test, TRISOMY test XY a TRISOMY test +, jsou považovány za vysoce efektivní screeningové testy, ne však diagnostické. Pozitivní výsledek NIPT se proto musí ověřit diagnostickým genetickým laboratorním vyšetřením vzorku plodu získaného z placenty biopsií choriových klků (CVS) (obvykle do konce 14. týdne těhotenství) nebo z plodové vody získané amniocentézou (AMC) (obvykle ne dříve než na začátku 16. týdne těhotenství).
- b) I přes vysokou přesnost testu je možné, že v ojedinělých případech může být vyhodnocený jako falešně pozitivní a ještě více zřídka jako falešně negativní, což může být způsobeno neznámými nebo nepředvídatelnými vlastnostmi vzorku (např. placentární mozaicismus) nebo technologickými limity použité laboratorní metody.
- c) **TRISOMY test, TRISOMY test XY a TRISOMY test +** jsou určeny jen pro zjištění chromozomových poruch, které jsou uvedené v Tab. 1, 2 a 3. Výsledek detekce mikroleceí je plně informativní, když byl ve vzorku detekován podíl cfDNA vyšší než 10% a rozsah detekované delece byl větší než 3 miliony bází. Když byl ve vzorku detekován podíl cfDNA menší než 10%, je nutné výsledek pro mikrolece považovat za omezeně informativní. Jeho míra spolehlivosti kolísá v

závislosti na konkrétní mikrolepci a jejím rozsahu, tak i v závislosti na fetální frakci zjištěné v testovaném vzorku. Výsledek TRISOMY testu+ se i v těchto případech považuje za řádně vykonaný a nevztahuje se na něho bod 5. e.

- d) Cíleně nehledané změny genetické informace se blíže neanalyzují a ve výsledku neuvádějí. Když jsou ve výjimečných případech ve výsledku uvedené, vyžadují interpretaci ve speciálním režimu (viz bod 5. c. d.).
- e) TRISOMY test, TRISOMY test XY a TRISOMY test + nejsou určeny pro záchyt:
- triploidií a / nebo tetraploidií (vícenásobný počet všech chromozomů);
  - vyvážených translokací chromozomů (výměna úseků genetického materiálu mezi chromozomy bez toho, že by část genetické informace ubyla nebo přibyla);
  - mozaikových forem (plod obsahuje buňky s normálními a patologickými genetickými znaky);
  - chimérismu (plod je složený z tkání původně dvou jedinců).
- f) TRISOMY test, TRISOMY test XY a TRISOMY test+ významně častěji poskytují neinformativní výsledek v případě, že se těhotná léčí injekcemi nízkomolekulárního heparinu (LMWH). V těchto případech se doporučuje provést odběr krve těsně před plánovaným podáním další dávky LMWH.
- 8) Laboratoř vylučuje jakoukoliv odpovědnost za nesprávný výsledek nebo nesprávnou interpretaci výsledku v případech:**
- a) Když se odběr vzorku provedl před ukončením 10. týdnem gravidity.
  - b) Když se nedodržely preanalytické podmínky.
  - c) Když byla možnost dosáhnout správný výsledek vyšetření znemožněna poskytnutím nesprávných, neúplných nebo matoucích anamnestických údajů, např. o trvání těhotenství, vícečetné graviditě a/nebo o syndromu mizícího dvojčete, o známé genetické patologii některého z partnerů, o léčbě nízkomolekulárním heparinem (LMWH).
  - d) Když je výsledek testů ovlivněn přítomností jiné cizorodé DNA (než je DNA plodu) v organismu matky např. transfúze dárcovské krve, alogenní transplantace orgánů nebo kostní dřeně, terapie cizorodými kmenovými buňkami, nádorové onemocnění.
  - e) Když má plod poruchu, na jejíž detekci není TRISOMY test, TRISOMY test XY nebo TRISOMY test + určený (viz bod 7.e.).
- 9) Laboratoř se zavazuje, že**
- a) se při neinformativním výsledku pokusí dosáhnout úspěšné vyšetření:
    - i) opakováním vyšetření z téhož vzorku (viz bod 5. e. i.),
    - ii) opakováním vyšetření nového vzorku (viz bod 5. e. ii.).
  - b) Po ukončení laboratorního vyšetření se zbytek původního a/nebo zpracovaného vzorku bude skladovat v souladu s příslušnými právními předpisy, aby bylo možné uskutečnit další genetické laboratorní vyšetření ve prospěch těhotné nebo jejího pokrevního příbuzenstva. Každému dalšímu genetickému laboratornímu vyšetření bude předcházet genetická konzultace, při které lékařský genetik zajistí aktualizaci informovaného souhlasu.
  - c) Nespotřebovaná část vzorku/plazmy bude zlikvidovaná v souladu se souhlasem, uvedeným níže.
- 10) Údaje o možném omezení ve způsobu života a zdravotní péči:**  
Samotné vyšetření je neinvasivní, neohrožuje těhotnou potratem ani jinými komplikacemi, které jsou spojené s CVS nebo AMC.
- 11) Poučení o právu pacienta svobodně se rozhodnout při poskytování zdravotní péče:**  
Pacient má právo se svobodně rozhodnout o postupu při poskytování zdravotní péče.

V Brně, 29. dubna 2024