

## Chceme znát náhodné chromozomové nálezy u plodu?

Antonín Šípek jr.<sup>1,2,3</sup>, Vladimír Gregor<sup>2,4</sup>, Antonín Šípek<sup>2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze, Praha

<sup>2</sup>Oddělení lékařské genetiky, Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>3</sup>Ústav lékařské genetiky 3. LF UK, Praha

<sup>4</sup>Oddělení lékařské genetiky, Sanatorium Pronatal, Praha

<sup>5</sup>GENNET, s.r.o., Praha

Korespondenční adresa: MUDr. Antonín Šípek jr., Ph.D., Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN, Albertov 4, 128 00 Praha 2, tel.: +420 224 968 198, e-mail: antonin.sipek@lf1.cuni.cz

Publikováno: 20. 2. 2020

Přijato: 19. 1. 2020

Akceptováno: 14. 2. 2020

Actual Gyn 2020, 12, 12-16

ISSN 1803-9588

© 2020, Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com)

Citujte tento článek jako: Šípek A jr., Gregor V, Šípek A. Chceme znát náhodné chromozomové nálezy u plodu? Actual Gyn. 2020;12:12-16

## DO WE WANT TO KNOW ABOUT INCIDENTAL CHROMOSOMAL FINDINGS IN THE FETUS?

### Review article

#### Abstract

Incidental or unexpected chromosomal aberrations detected during prenatal diagnosis pose a complication in this diagnostic process. Generally, they may be defined as findings not primarily associated with the referral, but they still require further clinical management and consultation. The “randomness” of such a finding is obviously different for cytogeneticist, medical geneticist and pregnant proband. Same chromosomal findings may be accepted differently in various scenarios.

**Key words:** chromosomal aberrations, prenatal diagnostics, incidental findings

### Přehledový článek

#### Abstrakt

Náhodné či neočekávané chromozomové aberace zachycené v rámci prenatalní diagnostiky představují komplikaci v tomto diagnostickém procesu. Obecně je můžeme definovat jako nálezy, které nezodpovídají diagnostickou otázku, se kterou bylo prenatalní vyšetření indikováno, ale zároveň vyžadují prognostickou rozvahu a sdělení výsledku probandce. Vnímání náhodnosti je samozřejmě jiné u laboratorního specialisty – bioanalytika, lékaře-genetika a těhotné probandky. Stejně nálezy u různých gravidit tak mohou být přijaty naprosto odlišně.

**Klíčová slova:** chromozomové aberace, prenatalní diagnostika, náhodné nálezy

Je tomu již šedesát let, co byla objevena chromozomová etiologie určitých komplexních syndromů. Jako první to byl v roce 1959 Downův syndrom, později ve stejném roce byla publikována chromozomová příčina Turnerova a Klinefelterova syndromu, a o rok později (v roce 1960) pak přibýly další dvě autozomové trizomie, které následně nesou jména J. H. Edwardse a K. Pataua (1). V následujících letech byly tyto významné objevy stále častěji využívány i pro rutinní testování vzorků, nejprve v rámci prenatalní diagnostiky, a následně i v rámci diagnostiky prenatalní. Éra klinické cytogenetiky právě začínala.

Již od konce sedmdesátých let se ale v literatuře objevují zmínky o náhodných či neočekávaných nálezech v rámci prenatalního cytogenetického vyšetření (2). Samotný termín „náhodný“ a zejména „neočekávaný“ nález je mezi odbornou i laickou veřejností vnímán někdy poněkud rozpačitě. Velká většina chromozomových abnormalit vzniká *de novo* a jsou tak vlastně „náhodné“, a možnosti numerických/strukturních/komplexních přestaveb chromozomů jsou tak široké, že lze jistě mluvit o „častých“ a „vzácných“ nálezech, ale žádný nález by neměl být pro zkušeného genetika „skutečně neočekávaný“.

Problematika těchto nálezů ovšem neleží v oblasti odborných definic, ale závisí na individuálním a subjektivním přijetí informace o výsledku vyšetření, což je samozřejmě ovlivněno i dalšími okolnostmi konkrétního případu. Náhodný nebo neočekávaný nález v prenatalní diagnostice musíme chápat jako výsledek, který zdánlivě nesouvisí s primární indikací k prenatalnímu cytogenetickému vyšetření, ale zároveň je potřeba jej konzultovat s probandkou (2,3).

### Typy nálezů prenatalního cytogenetického a molekulárně cytogenetického vyšetření

Rozdělení nálezů v rámci (nejen) prenatalního (molekulárně) cytogenetického vyšetření můžeme provést z různých pohledů.

- Z pohledu biologického (který kombinuje formální rozdělení a etiologii vzniku jednotlivých změn) můžeme abnormality chromozomů rozdělit na početní odchylky (jako jsou polyploidie, trizomie či monozomie) a strukturní odchylky (delece, duplikace, translokace a další) (4).
- Z pohledu „zachovaného množství“ genetické informace je možné abnormality chromozomů dělit na balancované (kdy je množství genetické informace zachováno, což většinou nebývá doprovázeno přímými fenotypovými projevy) a nebalancované (kdy část genetické informace chybí, nebo naopak přebývá, což je většinou důvodem různých závažných patologických fenotypových projevů) (4).
- Z pohledu klinické závažnosti. Takovéto dělení není v základní literatuře jednoznačně definováno, pro potřeby tohoto přehledu nabízíme následující rozdělení. Cíleně vynecháváme takové letální abnormality (například kompletní trizomie chromozomů 16 či 9, které jsou jinak častým nálezem u spontánně potracených plodů (5)) se kterými se již v rámci

ci prenatalní diagnostiky po 13. gestačním týdnu prakticky nesetkáváme.

#### 1) **Nálezy s velmi závažnou (až infaustní) prognózou**

Triploidie, trizomie chromozomů 13 a 18, velmi rozsáhlé delece a duplikace, teoreticky i některé drobné delece s extrémně závažným fenotypem (například delece v oblasti 17p13.3 pro syndrom Miller-Dieker).

#### 2) **Nálezy se závažnou prognózou**

Do této skupiny by patřily abnormality způsobující komplexní syndromy s významnou psychomotorickou retardací a vícečetnými vrozenými vadami, typicky trizomie chromozomu 21, klasické „velké“ delece terminálních oblastí 4p (syndrom Wolf-Hirschhorn) a 5p (syndrom Cri-du-chat), mnoho klasických mikrodelečních či mikroduplikačních syndromů (syndrom Smithové-Magenisové aj.).

#### 3) **Nálezy se střední závažností**

Střední závažnost můžeme vnímat jako přítomnost určitých patologických fenotypových znaků, jejichž závažnost je různě vyjádřená, a/ nebo je postiženými osobami či jejich rodinami často různě vnímána. Typickým příkladem může být Turnerův (45,X) nebo Klinefelterův syndrom (47,XXY).

#### 4) **Nálezy s mírnými klinickými projevy**

Definované syndromy s minimálními klinickými projevy, které ale opět mohou být různě vyjádřené a/nebo různě subjektivně vnímané, jsou například syndromy 47,XXX (dříve „superfemale“) a 47,YYY (dříve „supermale“).

#### 5) **Nálezy s nejistými klinickými projevy**

Extrémně heterogenní skupina nálezů, zahrnující různé mikrodelece a mikroduplikace, jejichž klinický dopad není dosud jednoznačně definován, nebo je u nich popisována široká variabilita projevů nebo neúplná penetrance. Patří sem i případy nadpočetných marker chromozomů či různých chromozomových abnormalit v mozaice.

#### 6) **Nálezy benigní povahy s možným dopadem na budoucí reprodukci**

Typickými příklady jsou balancované reciproké či robertsonské translokace, případně některé inverze, které u svého nositele nezpůsobují fenotypové projevy, ale mohou nepříznivým způsobem ovlivnit budoucí reprodukci.

#### 7) **Nálezy zcela benigní povahy**

Do této skupiny bychom mohli zařadit známé varianty karyotypu, jako jsou například varianty délky/struktury krátkých ramen akrocentrických chromozomů.

Výše uvedený výčet je samozřejmě nekompletní a určitou limitací je i jistá subjektivita podobného rozdělení. Například obecný termín „mikrodelece“ bychom mohli zařadit do kterékoliv z těchto skupin a neudělali bychom chybu. Na druhou stranu nám podobné rozdělení připomíná, že klinický význam „chromozomového nálezu“ může být velmi variabilní.

## Náhodné a nenáhodné nálezy v rámci prenatalního cytogenetického vyšetření

Nejčastěji zachycovanými chromozomovými aberacemi v rámci prenatalní diagnostiky v České republice jsou tři hlavní autozomové trizomie – tedy syndromy Downův (který je vůbec nejčastější), Edwardsův a Patauův. Tyto tři diagnózy představují přibližně dvě třetiny celého spektra všech chromozomových abnormalit v rámci prenatalní diagnostiky (6,7). Zbylou třetinu pak můžeme v poměru 1:3 rozdělit na početní a/nebo strukturní odchylky pohlavních chromozomů (jeden díl) a strukturní odchylky autozomů (tři díly) (7).

Pokud se podíváme na důvody provedení invazivní diagnostiky, na základě kterých byly různé chromozomové abnormality zachyceny, zjistíme, že dominantní postavení (okolo 80 % indikací) má abnormální výsledek screeningového vyšetření. Přibližně 10-15 % indikací k invazivní prenatalní diagnostice tvoří abnormální ultrazvukový nálezy; v těchto případech pak častěji nacházíme nebalancované strukturní chromozomové aberace, včetně těch submikroskopických. Zbýlé indikace (samotné věkové riziko, pozitivní rodinná anamnéza aj.) již tvoří jen malé procento indikací (7).

V rámci prenatalního screeningového vyšetření je kalkulováno především riziko Downova syndromu, event. i Edwardsova a Patauova syndromu. Ovšem pokud je v posledních letech přibližně 80 % chromozomových odchylek zachyceno na základě screeningového vyšetření, ale jen přibližně 65 % ze všech zachycených odchylek tvoří tři výše zmíněné autozomové trizomie, znamená to, že přibližně 15 % chromozomových odchylek je zachyceno přeci jen trochu náhodně. Tato skutečnost ovšem není nikterak nová a podobné zkušenosti prezentují i zahraniční autoři (8).

Jako náhodné či nečekané nálezy jsou již desítky let prezentovány odchylky pohlavních chromozomů, tedy klasické syndromy Klinefelterův, Turnerův, 47,XXX a 47,XYY (2,9). I zde lze jistě o nečekanosti diskutovat. Například nálezy monozomie X chromozomu v případě pozitivního kombinovaného screeningu prvního trimestru s výrazně zvýšenou hodnotou šíjového projasnění bude méně překvapivý nežli nálezy trizomie X chromozomu u plodu s mnohočetnými vývojovými vadami.

Jako další náhodné nálezy jsou v literatuře zmiňovány zejména balancované strukturní chromozomové aberace. Tyto nálezy jsou často zděděné od jednoho z rodičů a jistě je nelze označit za nečekané v situacích, kdy se invazivní prenatalní diagnostika indikovala právě kvůli známé přítomnosti balancované aberace u jednoho z rodičů. Tento příběh se ale může psát i obráceně, kdy je teprve na základě (náhodného) nálezu zdánlivě balancované přestavby u plodu indikováno vyšetření karyotypu obou rodičů, které následně potvrdí familiární původ.

Zejména z historického pohledu byl problematický náhodný nálezy zdánlivě balancovaných strukturních chromozomových přestaveb, které vznikly u plodu *de novo*, a na které bylo s ohledem na limitace hod-

nocení karyotypu v optickém mikroskopu nahlíženo jako na nálezy s teoreticky nejistou prognózou. Dnes můžeme pomocí metod *microarray de novo* přestavbu blíže charakterizovat a její prognózu tak upřesnit (10).

Rozšíření metod *microarray* v prenatalní diagnostice nám „řeší“ problematiku náhodně zachycených balancovaných chromozomových přestaveb i jinak – neumí je totiž identifikovat a tím pádem v situacích, kdy je místo klasického karyotypu indikováno vyšetření typu *microarray*, není možné plně balancované přestavby zachytit (11,12).

Pokud jde o nebalancované strukturní aberace (nejčastěji delecce a duplikace, respektive jejich submikroskopické formy – mikrodelecce a mikroduplikace) nejsou ve starší literatuře zmiňované jako častý typ náhodných nálezů (2), což jistě souvisí s limitací klasického cytogenetického vyšetření v optickém mikroskopu při detekci malých (mikro) delecí a duplikací. Rozšíření *microarray* metod v prenatalní diagnostice přineslo i zvýšenou záchytnost těchto submikroskopických přestaveb, přičemž jejich „náhodnost“ a nečekanost je opět závislá na okolnostech a indikacích k invazivní diagnostice. Nález stejné patogenní mikrodelecce může být nálezem nikterak překvapivým u plodu s mnohočetnými vývojovými vadami, zatímco v případě 42leté těhotné s pozitivním biochemickým screeninem na Downův syndrom a normálním ultrazvukovým nálezem bude nález stejné mikrodelecce vnímán odlišně.

Diagnostika pomocí *microarray* metod navíc občas odhalí submikroskopickou variantu, o které zatím není dostatek informací a její klinický význam tak není možné aktuálně upřesnit. Tzv. varianty nejasného významu, známé i z molekulárně genetické diagnostiky, jsou velmi často vnímány jako neočekávané, a to i ze strany lékaře-genetika, neboť jejich interpretace a následná konzultace je velmi obtížná (11).

## Chceme je znát?

Součástí genetické konzultace v těhotenství, kdy je nabízena invazivní prenatalní diagnostika s následným vyšetřením plodu (ať již jde o vyšetření karyotypu či dnes stále častěji *microarray*), by měla být i diskuze na téma ne zcela očekávaných nálezů, ať už jim říkáme „náhodné“ či „nečekané“. Jak i tento krátký přehled ukazuje, téma je velmi komplexní a složité a je tak jasné, že probandka - bez podrobnějších znalostí v oblasti biologie a genetiky - si odnese pouze rámcovou představu, že vyšetření nemusí dopadnout pouze „dobře“ či „špatně“, ale že existuje i prostřední možnost. Každopádně není časté ani typické, že by se sama probandka dopředu rozhodla, o kterých typech nálezů u plodu si přeje být informována a o kterých nikoliv.

Z pohledu lékaře (nejen) genetiky je stejná otázka zodpovídaná především s ohledem na možný klinický význam nálezů. Početní odchylky pohlavních chromozomů, zejména Turnerův a Klinefelterův syndrom, mají typické klinické projevy, a jejich prenatalní diagnostika může předejít diagnostické nejistotě a opakovanému vyšetřování (například pro atypický růst)

u dítěte a díky znalosti diagnózy je například u dívek s Turnerovým syndromem možné zahájit včas hormonální terapii. Prenatální záchyt syndromu 47,XXX nebo 47,XYY naopak významné klinické využití nemá a pro daného jedince může být i poněkud přitěžující, kdy i nesouvisející problémy dítěte jsou rodiči nebo i praktickým lékařem mylně přisuzovány chromozomové vadě (2,3). Experti z řad lékařů nicméně v obecné rovině považují nález odchylek pohlavních chromozomů – zejména pak u Turnerova a Klinefelterova syndromu - za přínosnou informaci (9). Na druhou stranu je jasné, že i takováto informace může vést u probandky k rozhodnutí o umělém ukončení gravidity (13).

Výrazně jiná je situace u náhodně zachycených balancovaných strukturních aberací. V současné době je již v platnosti nové doporučení Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP (14) na jehož základě je v České republice nyní jako metoda první volby při prenatálním vyšetření chromozomů místo klasického karyotypu upřednostňována microarray. Z toho vyplývá, že nálezy zcela balancovaných přestaveb v rámci prenatální diagnostiky budou stále vzácnější. Otázka, zda jsme je i přesto chtěli znát, je však na místě.

Nález balancované přestavby (například translokace) u plodu znamená, že ve druhém kole bude nabídnuto vyšetření karyotypu i oběma rodičům, a pokud jeden z nich je nosičem stejné přestavby, která by mohla mít reprodukční dopady (například riziko početí potomka s nebalancovanou strukturní přestavbou), bude jim nabídnuta pro případnou další graviditu možnost vhodné prevence (tedy cílená preimplantační či prenatální diagnostika).

Pro samotný plod nemá takováto informace klinický přínos, pokud si odmyslíme, že i toto bude jednou dospělý jedinec, který bude plánovat vlastní rodinu

a jeho reprodukce by mohla být touto přestavbou rovněž nepříznivě ovlivněna.

Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že hlavním cílem prenatálního screeningu a následně diagnostiky je primárně vyhledávání plodů s abnormální chromozomovou výbavou, u kterých má chromozomová abnormalita přímý vliv na fenotyp. I když v dohledné době bude naprostá většina vyšetření prováděna metodou microarray, je třeba pamatovat na to, že v určitých situacích je potřeba (zatím) doplnit i klasické vyšetření karyotypu, neboť to jediné nám dává spolehlivou informaci o stavu chromozomů a přítomnosti balancovaných strukturních odchylek, marker chromozomů či nízkofrekventního mozaicismu (12). Náhodné nálezy, které nám přinášejí výše zmíněná chromozomová microarray (tedy mikrodelece a mikroduplikace nejasného klinického významu), se stávají stále významnějším tématem. Jelikož je microarray vyšetření necílené – lze jeho výpovědní hodnotu modifikovat pouze jeho „detailností“ (rozlišením čipu), která by obecně pro prenatální diagnostiku měla být nižší, než pro diagnostiku postnatální (10). Klinický přínos variant, které mají neúplnou penetranci a související fenotyp u symptomatických jedinců zahrnuje například jen zvýšenou predispozici k poruchám chování a/nebo učení, není v rámci prenatální diagnostiky nikterak velký a opět jej některé rodiny mohou vnímat jako spíše nežádoucí informaci (3,10).

Co tedy doporučit závěrem? Především podrobnou genetickou konzultaci před samotnou indikací invazivní prenatální diagnostiky. Hlavním cílem je seznámit probandku s různými variantami výsledku prenatálního vyšetření chromozomů plodu a pokud probandka projeví předem jasné přání o určité skupině výsledků nebýt informována, je zapotřebí toto přání respektovat.

## Literatura

- 1) Šípek A Jr, Gregor V, Šípek A. 60 let klinické cytogenetiky. *Gyn Por.* 2019;3(5):298-299
- 2) van Zwieten MC, Willems DL, Litjens LL, Schuring-Blom HG, Leschot N. How unexpected are unexpected findings in prenatal cytogenetic diagnosis? A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;120(1):15-21
- 3) Crawford G, Foulds N, Fenwick A, Hallowell N, Lucassen A. Genetic medicine and incidental findings: it is more complicated than deciding whether to disclose or not. *Genet Med.* 2013;15(11):896-9
- 4) Friedová N, Mihalová R, Hrkčková L, Kučerová H, Kaspříková N, Janashia M, Calda P, Šípek A jr. Chromozomové aberace jako příčina časných reprodukčních ztrát: zhodnocení 233 případů. *Actual Gyn.* 2019;11:23-26
- 5) McKinlay Gardner RJ, Amor DJ. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling: 5th Edition, Oxford University Press, Oxford, 2018; 728 s.
- 6) Šípek A, Gregor V, Horáček J, Šípek A Jr, Langhammer P. Prevalence vybraných vrozených vad v České republice: vývojové vady ledvin, srdce a vrozené chromozomové aberace. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2013;62(3):112-128
- 7) Šípek A Jr, Gregor V, Šípek A. Prenatální diagnostika chromosomových aberací v České republice: Aktuální data a významné trendy. *Čas. Lék. čes.* 2018;157(3):137-140
- 8) Alamillo CM, Krantz D, Evans M, Fiddler M, Pergament E. Nearly a third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center. *Prenat Diagn.* 2013;33(3):251-6
- 9) Pieters JJ, Verhaak CM, Braat DD, van Leeuwen E, Smits AP. Experts' opinions on the benefit of an incidental prenatal diagnosis of sex chromosomal aneuploidy: a qualitative interview survey. *Prenat Diagn.* 2012;32(12):1151-7

- 10) Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dugoff L, Norton ME, Kuller JA. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):B2-9
  - 11) Westerfield L, Darilek S, van den Veyver IB. Counseling Challenges with Variants of Uncertain Significance and Incidental Findings in Prenatal Genetic Screening and Diagnosis. *J Clin Med.* 2014;3(3):1018-32
  - 12) Weise A, Mrasek K, Pentzold C, Liehr T. Chromosomes in the DNA era: Perspectives in diagnostics and research. *Med gen.* 2019;31:8-19
  - 13) Clementi M, Di Gianantonio E, Ponchia R, Petrella M, Andrisani A, Tenconi R. Pregnancy outcome after genetic counselling for prenatal diagnosis of unexpected chromosomal anomaly. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128(1-2):77-80
  - 14) Společnost lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP. Doporučený postup genetického diagnostického prenatálního vyšetření. 2019; online <https://slg.cz/documents/13/doporuceny-postup-prenatalni-diagnostika.pdf>
- Práce byla podpořena z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR: AZV 17-29622A.*