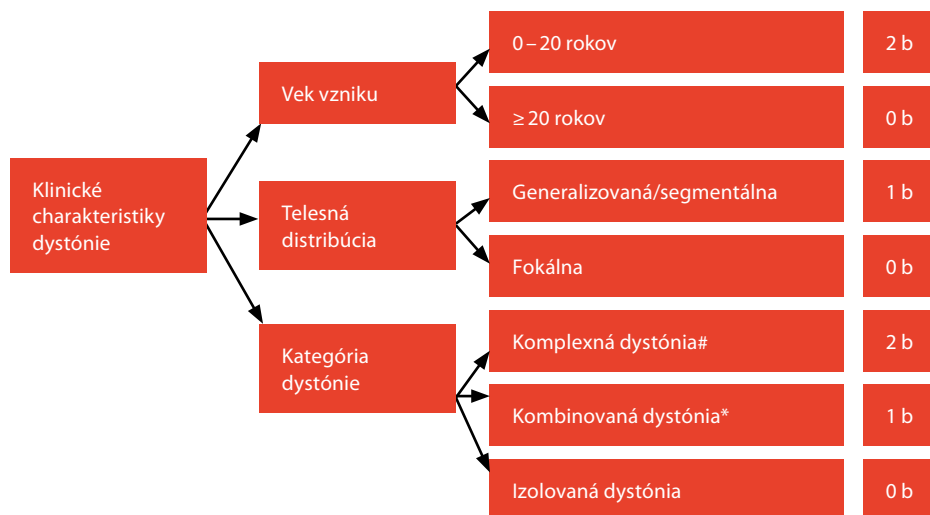


Obr. 4. Klinický skórovací algoritmus pre genomické testovanie u pacientov s dystóniou (adaptované podľa Zech, 2021)



Predikčné skóre	0 1 2 3 4 5		
Dg výťažnosť	~ 1 %	~ 25 %	~ 50 %
Odporúčenie	Testovanie len na individuálnom zvážení	WES odporúčaná	WES vysoko odporúčaná

#komplexná dystónia – dystónia kombinovaná s inými neurologickými (non-expy) alebo non-neurologickými prejavmi
*kombinovaná dystónia – dystónia kombinovaná s inými extrapyramídovými prejavmi – napr. myoklonus-dystónia alebo parkinsonizmus-dystónia

konkrétneho ochorenia a naopak pravdepodobnosť zachytenia iného ochorenia je nízka. V prípade typického „huntingtonského“ fenotypu je napríklad pravdepodobnosť potvrdenia Huntingtonovej choroby vyššia ako 95 %, naopak pravdepodobnosť identifikovania iných huntingtonských fenokópií (c9orf72, SCA17, HDL-2 atď.) je veľmi malá (Schneider, 2016).

Ak nález nie je tak špecifický ako v prípade vyššie, je dnes v SR zvyčajne v prvom kroku indikované vyšetrenie NGS panelu, čo však má viacero diagnostických limitácií – panely obsahujú len predšpecifikované gény, a teda nedokážu zachytiť nové genetické ochorenia, fenotyp ochorenia takisto nemusí byť „typický“ a skutočná mutácia môže byť prítomná na inom paneli – napr. pri segmentálnej izolovanej dystónii by sme vyšetrovali dystonický panel, v skutočnosti ale môže mať pacient ochorenie ataxia-telangiektázia, ktorý je zachytený v paneli pre ataxie a nie dystónie (Dzinovic, 2022). V tomto smere sme nedáv-

no publikovali analýzy 1100 WES u pacientov s dystóniou, kde sme preukázali, že až 77 % zachytených génov nie je súčasťou štandardného panelu pre dystónie (Dzinovic, 2022). Výhodnejšie je preto testovanie hyperkinetických ochorení komplexnejšími/necielenými prístupmi, ako WES a WGS, ktoré majú väčšiu diagnostickú výťažnosť, netrpia variabilitou fenotypu, je možné ich po čase reanalyzovať a identifikovať aj nové doteraz neopísané gény a varianty. Napriek tomu nebudú NGS prístupy v tejto skupine pacientov vždy prvotným vyšetrením. Z hľadiska logického sledu indikácie genetických vyšetrení je totiž potrebné zvážiť predovšetkým to, či na základe pacientovho fenotypu pravdepodobnejšie ide o ochorenie zo skupiny tzv. repeatových expanzií alebo o „klasický“ typ genetických mutácií. Pri ochoreniach zo skupiny repeatových expanzií dochádza k patologickému nárastu počtu intragénových nukleotidových repetícií a tieto ochorenia nie sú zachytené pri štandardných analýzach NGS panelov alebo

celého exómu. Do tejto skupiny z častejších ochorení patria najmä ochorenia spojené s choreou – Huntingtonova choroba, c9orf72, SCA17, alebo ochorenia typicky spájané s ataxiou – viaceré autozomálne dominantné spinocerebelárne ataxie (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17 atď.), DRPLA, Friedreichova ataxia, syndróm ataxie/tremoru pri fragilnom X chromozóme (FXTAS), CANVAS, FGF14 a iné, ktoré majú často dominantne hypokinetický fenotyp. V prípade, ak je diagnóza repeatovej expanzie menej pravdepodobná a klinický fenotyp nie je veľmi špecifický pre jedno konkrétne ochorenie, je dnes štandardom začínať genetické testovanie niektorým z NGS prístupov opísaných vyššie. Aj štandardné WES alebo WGS, ktoré je výrazným pokrokom v genetickej diagnostike, má však svoje technické limitácie – existujú oblasti DNA s horším pokrytím sekvenovania a problematické môžu byť aj niektoré komplikovanejšie „copy number variations – CNVs“, teda delécie, duplikácie alebo iné komplikovanejšie štruktúrne chromozomálne aberácie. V prípade recesívnych ochorení s identifikovaným patogénnym variantom len na jednej alele, ale inak s klasickým fenotypom pre dané genetické ochorenie, je vhodné zvážiť dodatočné vyšetrenie prítomnosti CNV na druhej alele niektorým komplementárnym genetickým testom, ako napr. MLPA a pod. Indikáciu genetického vyšetrenia je preto ideálne robiť v úzkej spolupráci s neurológom, s neurológom – extrapyramídovým špecialistom, a klinickým genetikom, ktorý má navyše významnú úlohu v oblasti genetického poradenstva. Kľúčovým vodidlom aj v smere genetického testovania je väčšinou fenotyp/syndróm pacienta. Dobrým príkladom je napr. dystónia, kde z klinických predikčných algoritmov (Obr. 4) (Zech, 2021) vieme, že pri celoxómovej sekvenácii u pacienta s izolovanou idiopatickou fokálnou dystóniou a vznikom v dospelosti je diagnostická výťažnosť vyšetrenia na úrovni 1–2 % – genetické vyšetrenie u týchto pacientov je teda indikované len vo výnimočných prípadoch. Naopak u pacientov s komplexnou generalizovanou dystóniou (dystónia v kombinácii s inými neurologickými alebo non-neurologickými prejavmi) a vznikom vo veku mladšom ako 21 rokov je diagnostická výťažnosť WES na úrovni 50 %, a je teda vysoko indikovaná. Okrem toho