



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole

V úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG

Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

<http://www.fnmotol.cz/ubl/>



Hereditární pankreatitida (OMIM 167800)

Hereditární pankreatitida je vzácnou formou chronické pankreatitidy s časným nástupem. Společně s cystickou fibrózou je nejčastější příčinou chronické pankreatitidy v dětském věku. Klinicky se většinou manifestuje jako rekurentní záchvaty akutní pankreatitidy, které postupně přecházejí do chronického stádia, často s nálezem kalcifikací pankreatu při vyšetření zobrazovacími metodami. Hereditární pankreatitida je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s neúplnou penetrancí a variabilní expresivitou klinického průběhu.

Molekulárně genetickým vyšetřením jsou vyšetřovány varianty (SNV/CNV) v genech *PRSSI*, *SPINK1*, *CTRC* a *CFTR* nejčastěji asociovaných s hereditární pankreatitidou.

Uvedené geny jsou analyzovány kitem Clinical Exome Solution by Sophia Genetics (viz odkaz níže)

Hlavním patogenetickým mechanismem je defekt inaktivace pankreatického enzymu trypsinu, což vede k autodigesci pankreatu a rozvoji chronického zánětu - pankreatitidě. Autozomálně dominantně děděné varianty v genu *PRSSI* (gen pro kationický tripsynogen) jsou nalézány až u 80 % pacientů s hereditární pankreatitidou. Ve srovnání s obecnou populací je riziko vzniku karcinomu pankreatu u pacientů s hereditární pankreatitidou a mutacemi v genu *PRSSI* přibližně 50–60krát vyšší. Kouření cigaret toto riziko ještě zvyšuje a současně zkracuje o cca 20 let interval rozvoje karcinomu od prvních příznaků pankreatitidy.

Dalším genem asociovaným s hereditární pankreatitidou je *SPINK1*. Produktem *SPINK1* genu je peptid, který se kovalentně váže k intra-pankreaticky lokalizovanému trypsinu a inhibuje tak přibližně 20 % celkové intrapankreatické aktivity trypsinu. Při poruše tohoto protektivního mechanismu, v důsledku přítomnosti uvedené mutace, dochází rovněž k parciální autodigesci pankreatu a tak k postupnému rozvoji chronického zánětu.

S rozvojem pankreatitidy jsou asociované v menší míře autozomálně recesivně dědičné varianty v genu *CFTR* asociovaném s cystickou fibrózou a varianty v genu *CTRC* (chymotrypsin C) nalézány u 1–3 % pacientů s hereditární pankreatitidou.

Vyšetření je indikováno pouze lékařským genetikem.

Indikační kritéria

Familiární formy

- alespoň 2 přímí příbuzní s akutní rekurentní/chronickou pankreatitidou bez zjevné vyvolávající příčiny (anatomické anomálie, striktury ampulární nebo hlavního pankreatického vývodu, trauma, virové infekce, žlučové kameny, alkohol, léky, hyperlipidémie, atd.)
- alespoň 2 přímí příbuzní s akutní rekurentní/chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu pod 60 let věku

Sporadické formy

- akutní rekurentní/chronická pankreatitida v dětském věku
- akutní rekurentní/chronická pankreatitida bez zjevné vyvolávající příčiny s těžkým klinickým průběhem a nálezem kalcifikací/pseudocyst pankreatu ve věku pod 50 let
- karcinom pankreatu na podkladě chronické pankreatitidy ve věku pod 50 let



FN MOTOL

Fakultní nemocnice v Motole

V úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

Laboratoře ÚBLG**Ústav biologie a lékařské genetiky 2. LF UK a FN Motol**

Přednosta: Prof. MUDr. Milan Macek, DrSc.

<http://www.fnmotol.cz/ublg/>

Ústav biologie a lékařské genetiky

Analytická metoda

Metoda	Vyšetřované markery / oblasti:
Vyšetření zárodečných variant genů asociovaných s hereditární pankreatidou masivně paralelním sekvenováním (NGS)	Kódující oblasti genů PRSS1 (002769.4), SPINK1 (003122.4), CFTR (NM_000492.3), CTRC (007272.2)

Doba odezvy vzorků

Metoda	Doba odezvy (pracovní dny)	
	Běžně	Statim
Vyšetření zárodečných variant genů asociovaných s hereditární pankreatidou masivně paralelním sekvenováním (NGS)	60	30

Kontaktní informace	Požadavky na vzorek	Odkazy
<p>Oddělení lékařské molekulární genetiky</p> <p>4. patro, G</p> <p>ÚBLG 2. LF UK a FN Motol</p> <p>V úvalu 84/1, Praha 5, 150 06</p> <p>Centrální příjem vzorků:</p> <p>Po–Pá</p> <p>7:30 až 14:30 h</p>	<p>Krev: min. 4 ml do K₃EDTA (děti 1–2 ml)</p> <p>Izolovaná DNA: koncentrace 50–300 ng/μl v množství 20–30 μl</p> <p>Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku.</p>	<p>https://www.sophiagenetics.com/clinical/rare-and-inherited-diseases/rare-diseases/clinical-exome-solution-v3/</p> <p>Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. <i>Gastroenterology</i>. 1996 Jun;110(6):1975-80.</p> <p>Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. <i>Nat Genet</i> 1996;14:141-5.</p> <p>Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. <i>Med Clin North Am</i>. 2000 May;84(3):565-73.</p> <p>Koudová M. Hereditární pankreatitida. <i>Klin Onkol</i> 2009;(Suppl):S54-S55</p> <p>Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. <i>Clin Exp Gastroenterol</i>. 2016 Jul 26;9:197-207. doi: 10.2147/CEG.S84358. PMID: 27555793; PMCID: PMC4968666.</p>

Transport vzorku musí respektovat maximální dobu stability vzorku - viz Laboratorní příručka ÚBLG. Transport vzorku poštou musí vyhovět požadavkům České pošty.