



FN MOTOL

# Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84, 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<sup>1,2</sup>.

Hlavním patogenetickým mechanismem je defekt inaktivace pankreatického enzymu trypsinu, což vede k autodigestci pankreatu a rozvoji chronického zánětu - pankreatitidě. Gen pro kationický trypsinogen (*PRSSI*) je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 7 (v oblasti 7q35) a mezi jeho nejčastější mutace patří mutace R122H a N29I.

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<sup>3</sup>.

V současné době řada studií rovněž prokazuje asociaci chronické pankreatitidy s mutací N34S v genu pro pankreatický sekreční inhibitor (*SPINK1*). Gen *SPINK1* je lokalizovaný na dlouhém raménku chromozomu 5 (v oblasti 5q32). 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 autodigestci pankreatu a tak k postupnému rozvoji chronického zánětu. Nicméně vzhledem k parciálnímu podílu proteinu SPINK1 na intra-pankreatické inaktivaci trypsinu je zde i dosud nejasný vliv ostatních faktorů (genetické i negenetické povahy), který zatím neumožňuje jednoznačně stanovit míru rizika rozvoje chronické pankreatitidy spojené s přítomností této mutace.

### Indikační kritéria<sup>4</sup>

#### 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

Genetické testování indikuje klinický genetik nebo klinický lékař (gastroenterolog, onkolog, chirurg)

### Analytická metoda

Metoda	Vyšetřované mutace:
Metoda sekvenování dle Sangera	N34S ( <i>SPINK1</i> gen – exon 3), N29I, R122H ( <i>PRSSI</i> gen – exon 2, 3)
Metoda MLPA	<i>PRSSI</i> gen, <i>SPINK1</i> gen

### Doba odezvy vzorků

Metoda	Doba odezvy vzorků (pracovní dny)	
	Běžně	STATIM
Molekulárně genetické vyšetření genu <i>PRSSI</i> -exonů 2 a 3 a genu <i>SPINK1</i> exonu 3 metodou sekvenování dle Sangera a Molekulárně genetické vyšetření hereditární pankreatitidy metodou MLPA	40	10



FN MOTOL

# Fakultní nemocnice v Motole

V Úvalu 84, 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/>



#### Kontaktní informace

##### Oddělení lékařské molekulární genetiky

ÚBLG 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, Praha 5,  
150 06

##### Centrální příjem

##### vzorků:

Po – Pá

7:30h – 14.30h

#### Požadavky na vzorek

##### Krev – 5 ml do K<sub>3</sub>EDTA

(novorozenci 1 ml, děti 1-2 ml)

##### Izolovaná DNA - 50 - 300 ng/μl v

množství 20 - 30 μl

**Vzorek označit** minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku.

#### Odkazy

##### Citace:

1. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology*. 1996 Jun;110(6):1975-80.
2. 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. *Nat Genet* 1996;14:141-5.
3. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am*. 2000 May;84(3):565-73.
4. Koudová M. Hereditární pankreatitida. *Klin Onkol* 2009;(Suppl):S54-S55

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