

Multilokusová porucha imprintingu (MLID)

Multilokusová porucha imprintingu (MLID) je onemocnění způsobené změnou metylace ve větším počtu imprintovaných lokusů. MLID se vyskytuje současně s některým z onemocnění způsobených poruchou imprintingu (viz tabulka 1), a to nejčastěji ve formě somatické mozaiky.

Tabulka 1: Výskyt multilokusové poruchy u jednotlivých onemocnění způsobených poruchou imprintingu

Onemocnění způsobené poruchou imprintingu	OMIM	Cytogenetická lokace epimutace	Procento pacientů s MLID
Přechodný neonatální diabetes mellitus (TNDM)	601410	6q24	50%
Beckwith-Wiedemannův syndrom (BWS)	130650	11p15	25%
Silver-Russellův syndrom (RSS)	180860	11p15	8-10%
Pseudohypoparathyroidismus typu 1b (PHP 1b)	603233	20q13	8-10%

U ostatních onemocnění způsobených poruchou imprintingu je výskyt MLID vzácný.

Klinické projevy MLID jsou značně individuální a variabilní. U většiny pacientů převažují fenotypové projevy jednoho onemocnění, mohou se u nich však vyskytnout projevy dalších imprintingových poruch, případně mohou mít diskrepantní klinický a molekulárně-genetický nález.

Molekulárně genetickým vyšetřením Multilokusové poruchy imprintingu metodou MS-MLPA je zjišťována přítomnost poruchy metylace, případně delece/duplikace v kritických oblastech 6q24-PLAGL1, 7p12-GRB10, 7q32-MEST_alt-TSS_DMR, 11p15-IC1 (H19/IGF2:IG-DMR, H19DMR), 11p15-IC2 (KCNQ1OT1:TSS-DMR, KvDMR), 14q32-MEG3_TSS_DMR, 15q11-SNRPN, 19q13-PEG3 a 20q13-NESPAS/GNAS v genomové DNA probanda. Průkaz poruchy metylace více kritických oblastí v korelaci s klinickým obrazem potvrdí diagnózu MLID na molekulární úrovni.

Indikační kritéria

U pacientů s potvrzeným onemocněním způsobeným poruchou imprintingu může detekce MLID pomoci k lepší klinické péči, případně může pomoci vysvětlit atypické/diskrepantní klinické projevy (Wesseller et al., 2019).

Plošné testování MLID u všech pacientů s podezřením na onemocnění způsobené poruchou imprintingu se vzhledem k individuálním a variabilním projevům MLID nedoporučuje (Brioude et al., 2018).

Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Molekulárně genetické vyšetření Multilokusové poruchy imprintingu metodou MS-MLPA, kit ME034 (MRC-Holland)	Delece/duplikace a změny metylace oblastí podléhajících imprintingu: 6q24-PLAGL1, 1 sonda 7p12-GRB10, 1 sonda 7q32-MEST-1, 2 sondy 11p15-H19 (IC1), 3 sondy 11p15-KCNQ1OT1 (IC2), 2 sondy 14q32-MEG3-1, 2 sondy 15q11-SNRPN, 2 sondy 19q13-PEG3, 3 sondy 20q13-NESPAS/GNAS lokus, 5 sond

Doby odezvy vzorků (STATIM pouze v odůvodněných případech po dohodě s laboratoří)

Metoda	Doba odezvy (pracovní dny):	
	Běžně	Statim
Molekulárně genetické vyšetření Multilokusové poruchy imprintingu metodou MS-MLPA, kit ME034 (MRC-Holland)	30	10

Kontaktní informace	Požadavky na vzorek	Odkazy
Oddělení lékařské molekulární genetiky 4. patro, G ÚBLG 2. LF UK a FN Motol V úvalu 84/1, Praha 5, 150 06 Centrální příjem vzorků: Po–Pá 7:30 až 14:30 h	Krev: min. 4 ml do K ₃ EDTA (novorozenci 1 ml, děti 1–2 ml) Kultivované buňky plodové vody nebo choriové klky: 20 mg Izolovaná DNA: koncentrace 50–300 ng/μl a více v množství 20–30 μl Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku. DNA plodu značit jednoznačně jako DNA plodu	(Mackay et al., Biomol concepts 2015, 6.1:47-57) (Brioude et al, Nature Rev Endocrinol 2018, 14:229-249) (Wesseller et al., Int. J. Mol. Sci. 2019, 20.17: 4219)

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