

Neurofibromatóza typ 1 (NF1, OMIM 613113)

Neurofibromatóza typu 1 (NF1) je při incidenci 1 : 3000 živě narozených dětí jedním z nejčastěji se vyskytujících autozomálně dominantních (AD) onemocnění u člověka. Hlavní příčinou rozvoje tohoto s nádorovou predispozicí spojeného onemocnění je inaktivace tumor supresorového genu *NF1* zárodečnými mutacemi.

Cílem molekulárně genetické diagnostiky je odhalit kauzální zárodečné mutace v genu *NF1*, přičemž není doposud známá jasná korelace mezi genotypem a fenotypem onemocnění, 50 % zárodečných mutací vzniká *de novo* a v genu nenacházíme místa se zvýšenou pravděpodobností výskytu mutací.

Předmětem tohoto vyšetření je nesrážlivá venózní krev, izolovaná DNA, kultivované buňky plodové vody nebo nativní choriové klky. V případech indikovaných laboratoří je předmětem vyšetření izolovaná RNA (nutný speciální odběr - viz dále).

Podrobný klinický i molekulárně-genetický popis NF1 viz odkaz níže.

Vyšetření NGS-WES indikuje pouze lékař odbornosti 208 lékařská genetika.

Indikační kritéria

Molekulárně-genetické vyšetření genu *NF1* je požadováno v případech

1. pacientů s klinickými projevy neurofibromatózy (dle mezinárodních kritérií revidovaných r. 2021), pro diagnózu je nutná přítomnost dvou nebo více z následujících příznaků:

- a. skvrny barvy bílé kávy (u dětí pět a více skvrn o průměru rovném nebo větším než 0,5 cm; u dospělých šest a více skvrn o průměru rovném nebo větším než 1,5 cm)
- b. dva a více neurofibromů jakéhokoli typu nebo jeden plexiformní neurinom
- c. mnohočetné axilární nebo inguinální pihy
- d. dysplázie sfenoidálního křídla nebo kongenitální ohnutí nebo ztenčení kortikální části dlouhých kostí (s nebo bez pseudoartrózy)
- e. gliom optického nervu bilaterálně
- f. dva nebo více Lischových nodulů (hamartomů duhovky)
- g. příbuzný 1. stupně s NF1 podle těchto kritérií

2. u příbuzných pacientů s potvrzenou mutací v *NF1* genu

3. prenatalní vyšetření v rodinách s potvrzenou mutací v *NF1* genu

Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Vyšetření neurofibromatózy typu 1 metodou PCR a sekvenční analýzou dle Sangera	<i>NF1</i> gen - celá kódující oblast genu, oblast <u>17q11.2</u>
Vyšetření neurofibromatózy typu 1 metodou MLPA (kit P081/P082 (MRC-Holland)).	<i>NF1</i> gen - vybrané oblasti genu, oblast <u>17q11.2</u>
Vyšetření metodou NGS - WES	Varianty a změny počtu kopií kódující oblasti genu <i>NF1</i> Ref. Sek. NM_000267.3, oblast 17q11.2

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

Metoda	Doba odezvy (pracovní dny):	
	Běžně	Statim
Vyšetření neurofibromatózy typu 1 - kompletní vyšetření nového pacienta (MLPA, NGS, PCR, sekvenace)	120	30
Vyšetření neurofibromatózy typu 1 - cílené vyšetření známe mutace v rodině (PCR nebo MLPA nebo RT-PCR dle typu mutace v rodině)	60	10
Vyšetření metodou NGS - WES	120	*

Kontaktní informace

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

Požadavky na vzorek

V případě vyšetření prvního pacienta v rodině se vyšetření provádí z izolované DNA.

STATIM - v případě neznámé mutace požadujeme DNA prvního pacienta.

RNA pacienta pouze na vyžádání laboratoře.

Pro ověření mutace u ostatních rodinných příslušníků se provádí vyšetření pouze z izolované DNA.

Krev na izolaci DNA: min. 4 ml do K₃EDTA (dětí 1–2 ml)

Krev na izolaci RNA: náběr do PAXgene zkumavky (PAXgene Blood RNA Tubes) - **pouze na vyžádání vyšetřující laboratoře.**

Krev ihned po náběru 10 krát otočit, poté nechat 2 hodiny po náběru stát při teplotě místnosti (18–25 °C). Vzorek před transportem uchovat při teplotě místnosti.

Kultivované buňky plodové vody nebo nativní choriové klky: 10 mg

Izolovaná DNA: alespoň 10 µg, t.j. např. 100 µl o koncentraci 100 ng/µl a více.

Vzorek označit jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku. DNA plodu označit jednoznačně jako DNA plodu.

Odkazy

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>

Legius, E. et al. (2021). Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med.*, 23(8), 1506–1513.
<https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5>

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