

нонесс. логотип компанії

/Логотип компанії/

ТОВ «Центоген» • Ам Штранде 7 • 18055 Росток • Німеччина

/QR-код/

Лікар Еріка Пацкун
Закарпатська обласна клінічна лікарня
Медична генетика
вул. Капушанська, 22
88000 Ужгород
Україна

Замовлення №. 63074465
Дата замовлення: 03 березня 2023
Тип зразка/Дата забору зразка:
кров, CentoCard® /14 лютого 2023
Дата висновку: 23 березня 2023
Тип висновку: заключний

Пациент №: 1781827, Ім'я: Олег, Прізвище: Риган
Дата народження: 12 листопада 2018. Стать: чоловіча. Посилання: CG012122875
Замовлені дослідження: Ген дистрофії м'язів Дюшена (секвенування, включаючи аналіз на виявлення варіацій кількості копій на основі секвенування наступного покоління)

КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ

Псевдогіпертрофія литкових м'язів; ознака Гауера; гіпотонія; слабкість м'язів (клінічна інформація, зазначена вище, відповідає номенклатурі онтології фенотипів людини).

Сімейний анамнез: Невідомо.

Кровні батьки: Ні.

Попередній діагноз: Дистрофія м'язів Дюшена.

РЕЗУЛЬТАТ ПОЗИТИВНИЙ

Виявлено патогенний варіант

ПОЯСНЕННЯ:

Виявлено делецію з втратою однієї копії, класифікація: патогенний варіант. Генетичний діагноз Х-зв'язаної дистрофії м'язів підтверджено.

РЕКОМЕНДАЦІЇ:

- Рекомендується оцінка придатності для нових генетичних терапій.
- Рекомендується проведення материнського таргетного тестування для визначення, чи є виявлений варіант успадкованим чи новим (де-ново). Рекомендується таргетне тестування для всіх уражених чоловіків, якщо такі є, та тестування на носійство для жінок із підвищеним ризиком у матrilінійній родині.
- Рекомендується консультація генетика, включаючи репродуктивне консультування (обговорення пренатальної та преімплантаційної діагностики, якщо це актуально).

Контакти:

Тел.: +49 (0) 381 80113 418

Факс: +49 (0) 381 80113 401

Customer.support@centogene.com

www.centogene.com

Реєстрація CIA 99D2049718; Реєстрація CAP 8005167. Наукове використання цих результатів вимагає дозволу від Centogene. Якщо ви хочете завантажити ваші звіти з нашого веб-порталу, будь ласка, зв'яжіться з нами для отримання вашого логіну та пароля. Більше інформації доступно на www.centogene.com або за адресою customer.support@centogene.com.

ОСНОВНІ ВИСНОВКИ

ВАРІАЦІЇ КІЛЬКОСТІ КОПІЙ					
Геномні координати	Ген	Запис	Уражені екзони	Зиготність	Тип і класифікація
chrX:31740240-31964761	Дистрофія м'язів Дюшена	NM-004006:3	46-52	Гемізиготний	Втратний патогенний (клас 1)

* згідно з рекомендаціями Американського коледжу медичної генетики

ВАРІАНТИ ІНТЕРПРЕТАЦІЇ

Дистрофія м'язів Дюшена, втратний

Виявлена втрата прогнозується як така, що виходить за межі кадру (перевірка кадру зчитування за Лейденською відкритою базою даних варіантів). Згідно з Професійною базою даних про мутації генів людини 2022.1, виявлений варіант описаний як такий, що викликає захворювання на дистрофію м'язів Дюшена: / Мухерджі та ін., 2003, Чжан та ін., 2019, а також Сінха та ін., 1996 та Тіан та ін., 2019 (ідентифікаційний номер PubMed: 12754415, 31727011, 9007319, 30907348). Він класифікований як патогенний (клас 1) згідно з рекомендаціями «Центоген» та Американського коледжу медичної генетики (будь ласка, дивіться додаткову інформацію нижче).

Патогенні варіанти (переважно делеції одного/кількох екзонів, а також дуплікації та точкові варіанти) в гені DMD асоціюються з X-зв'язними спадковими м'язовими дистрофіями, починаючи від тяжкої дистрофії м'язів Дюшена (DMD; OMIM®: 310200) до м'якшої дистрофії м'язів Беккера (BMD; OMIM®: 300376). Ці варіанти призводять до передчасно укороченого, нестабільного білка дистрофіну, який є частиною великого глікопротеїнового комплексу (глікопротеїнового комплексу, асоційованого з дистрофіном) у сарколемі (плазматичній мембрані скелетних м'язів, що діє як зв'язок між цитоскелетом і позаклітинним матриксом). Більшість хлопчиків з дистрофією м'язів Дюшена проявляють симптоми віком від 3 до 5 років. Клінічні симптоми включають відставання у розвитку грубих моторних навичок, аномалії ходи (качиний хід), труднощі при вставанні з землі (ознака Гауера) та часті падіння через прогресуючу проксимальну параліч м'язів типу поясу кінцівок. Високий рівень креатинкінази (СК) в сироватці крові є важливою діагностичною ознакою. Дилатована кардіоміопатія, аритмії, обмеження функції легень із постійним зниженням життєвих можливостей та незначне порушення інтелекту — це додаткові ознаки. Неліковані пацієнти стають прикутими до інвалідного візка до 12 років і помирають від кардіореспіраторних ускладнень у пізньому підлітковому віці або на початку 20-ти років. У випадку з дистрофією м'язів Беккера патогенні варіанти зберігають відкритий кадр зчитування, що призводить до коротшого, меншого за молекулярною вагою, але частково функціонального дистрофіну. Пацієнти розвивають подібні симптоми при дистрофії м'язів Дюшена, але пізніше і з повільнішим розвитком. Можлива кардіальна участь. Перші симптоми з'являються у віці 5-20 років, а очікувана тривалість життя скорочується до приблизно 40 років (Ю, 2015; ідент.номер PubMed: 25752877).

Варто зазначити, що гетерозиготні жінки можуть проявляти класичну дистрофінопатію або бути безсимптомними носіями. Пенетрантність у гетерозиготних жінок варіюється і може залежати частково від патернів інактивації X-хромосоми (XCI). Діагноз дистрофінопатії зазвичай встановлюється у жінки-пробанда з характерними клінічними ознаками та підвищеною концентрацією креатинкінази та/або за допомогою виявлення гетерозиготного патогенного варіанту в гені дистрофії м'язів Дюшена при молекулярно-генетичному

тестуванні. Жінки, які є гетерозиготами для патогенного варіанту дистрофії м'язів Дюшена, мають підвищений ризик розвитку дилатаційної кардіоміопатії (ДженРев'юз, ідент.номер PubMed: 20301298).

КЛАСИФІКАЦІЯ ВАРІАНТІВ від «ЦЕНТОГЕН» згідно з рекомендаціями Американського коледжу медичної генетики

Клас 1 – Патогенний

Клас 4 - Ймовірно доброчинний

Клас 2 - Ймовірно патогенний

Клас 5 - Доброчинний

Клас 3 - Варіант невизначеного значення (VUS)

Крім того, можуть бути виявлені інші типи клінічно значущих варіантів (наприклад, фактори ризику, модифікатори).

МЕТОДИ

Геномна ДНК ферментативно фрагментується, і регіони інтересу збагачуються за допомогою ДНК-захоплюючих зондів. Остаточні індексовані бібліотеки послідовуються на платформі Іллюміна.

Для гену дистрофії м'язів Дюшена (секвенування, включаючи аналіз на виявлення варіацій кількості копій на основі секвенування наступного покоління), кодувальні регіони гену(ів), 10 п.о. фланкуючих інтронних послідовностей та відомих патогенних варіантів в межах гену(ів) (кодувальні та некодувальні) націлені для аналізу. Аналіз даних, включаючи вирівнювання до референтного геному людини hg19 (Консорціум референтного геному GRCh37), виклик варіантів та анотація, проводиться за допомогою перевіреного програмного забезпечення внутрішньої розробки. Усі виявлені варіанти оцінюються щодо їх патогенності та причинності, після чого вони класифікуються на п'ять класів (патогенний, ймовірно патогенний, варіант невизначеного значення, ймовірно доброчинний, доброчинний). Усі потенційно клінічно значущі варіанти відмічаються. VUS не відмічаються в аналізах онкогенетики. «Центоген» встановили суворі критерії якості та процеси валідації для варіантів, виявлених за допомогою секвенування наступного покоління. Варіанти з низькою якістю та/або незрозумілою зиготністю підтверджуються ортогональними методами. Як наслідок, забезпечується специфічність понад 99,9% для всіх виявлених варіантів. Програмне забезпечення для виявлення варіацій кількості копій (CNV) має чутливість понад 95% для всіх гомозиготних/гемізиготних делецій, а також гетерозиготних делецій/дуплікацій та гомозиготних/гемізиготних дуплікацій, що охоплюють принаймні три послідовні екзони.

СТАТИСТИКА АНАЛІЗУ

Ген дистрофії м'язів Дюшена (секвенування, включаючи аналіз на виявлення варіацій кількості копій на основі секвенування наступного покоління)

Покриті цільові нуклеотиди

> 20x

91.15%

ОБМЕЖЕННЯ

Генетичні результати інтерпретуються в контексті наданих клінічних даних, сімейного анамнезу та інших лабораторних даних. Можлива помилкова інтерпретація результатів, якщо надана інформація є неточною та/або неповною. Якщо отримані генетичні результати не відповідають клінічним даним, слід розглянути можливість додаткових досліджень.

Використаний метод не призначений для виявлення складних генетичних подій, таких як інверсії, транслокації та розширення повторів. Крім того, через обмеження технології певні регіони можуть бути або не покриті, або погано покриті. У цих регіонах, а також в інших, що охоплюють повторювані, високогомологічні (такі як гомології псевдогенів) та багаті на

тестуванні. Жінки, які є гетерозиготами для патогенного варіанту дистрофії м'язів Дюшена, мають підвищений ризик розвитку дилатаційної кардіоміопатії (ДженРев'юз, ідент.номер PubMed: 20301298).

КЛАСИФІКАЦІЯ ВАРІАНТІВ від «ЦЕНТОГЕН» згідно з рекомендаціями Американського коледжу медичної генетики

Клас 1 – Патогенний

Клас 2 - Ймовірно патогенний

Клас 3 - Варіант невизначеного значення (VUS)

Крім того, можуть бути виявлені інші типи клінічно значущих варіантів (наприклад, фактори ризику, модифікатори).

Клас 4 - Ймовірно доброчинний

Клас 5 - Доброчинний

МЕТОДИ

Геномна ДНК ферментативно фрагментується, і регіони інтересу збагачуються за допомогою ДНК-захоплюючих зондів. Остаточні індексовані бібліотеки послідовуються на платформі Іллюміна.

Для гену дистрофії м'язів Дюшена (секвенування, включаючи аналіз на виявлення варіацій кількості копій на основі секвенування наступного покоління), кодувальні регіони гену(ів), 10 п.о. фланкуючих інтронних послідовностей та відомих патогенних варіантів в межах гену(ів) (кодувальні та некодувальні) націлені для аналізу. Аналіз даних, включаючи вирівнювання до референтного геному людини hg19 (Консорціум референтного геному GRCh37), виклик варіантів та анотація, проводиться за допомогою перевіреного програмного забезпечення внутрішньої розробки. Усі виявлені варіанти оцінюються щодо їх патогенності та причинності, після чого вони класифікуються на п'ять класів (патогенний, ймовірно патогенний, варіант невизначеного значення, ймовірно доброчинний, доброчинний). Усі потенційно клінічно значущі варіанти відмічаються. VUS не відмічаються в аналізах онкогенетики. «Центоген» встановили суворі критерії якості та процеси валідації для варіантів, виявлених за допомогою секвенування наступного покоління. Варіанти з низькою якістю та/або незрозумілою зиготністю підтверджуються ортогональними методами. Як наслідок, забезпечується специфічність понад 99,9% для всіх виявлених варіантів. Програмне забезпечення для виявлення варіацій кількості копій (CNV) має чутливість понад 95% для всіх гомозиготних/гемізиготних делецій, а також гетерозиготних делецій/дуплікацій та гомозиготних/гемізиготних дуплікацій, що охоплюють принаймні три послідовні екзони.

СТАТИСТИКА АНАЛІЗУ

Ген дистрофії м'язів Дюшена (секвенування, включаючи аналіз на виявлення варіацій кількості копій на основі секвенування наступного покоління)

Покриті цільові нуклеотиди

> 20x

91.15%

ОБМЕЖЕННЯ

Генетичні результати інтерпретуються в контексті наданих клінічних даних, сімейного анамнезу та інших лабораторних даних. Можлива помилкова інтерпретація результатів, якщо надана інформація є неточною та/або неповною. Якщо отримані генетичні результати не відповідають клінічним даним, слід розглянути можливість додаткових досліджень.

Використаний метод не призначений для виявлення складних генетичних подій, таких як інверсії, транслокації та розширення повторів. Крім того, через обмеження технології певні регіони можуть бути або не покриті, або погано покриті. У цих регіонах, а також в інших, що охоплюють повторювані, високогомологічні (такі як гомології псевдогенів) та багаті на

УСІ ПРАВА ЗАХИЩЕНО

Цей документ містить інформацію з бази даних Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM®), отриману за ліцензією від Університету Джонса Гопкінса. Цей документ не є повною, незміненою базою даних OMIM®, яка доступна повністю за посиланням <http://omim.org/downloads>. Щодо інформації OMIM®: Авторське право © 1996 - 2017. Університет Джонса Гопкінса, всі права захищено.

/signature/

Лікар Тобіас Боттчер, доктор медичних наук
Директор клінічної нейрогенетики
Невролог

/signature/

Сабіна Шродер, магістр природничих наук
Клінічний науковець

Контакти:

Тел.: +49 (0) 381 80113 418

Факс: +49 (0) 381 80113 401

Customer.support@centogene.com

www.centogene.com

Ресстрація CLIA 99D2049718: Ресстрація CAP 8005167. Наукове використання цих результатів вимагає дозволу від Centogene. Якщо ви хочете завантажити ваші звіти з нашого веб-порталу, будь ласка, зв'яжіться з нами для отримання вашого логіну та пароля. Більше інформації доступно на www.centogene.com або за адресою customer.support@centogene.com.