

## ANVISNING

Process	3.1.2 Genomföra undersökningar och bedriva konsultationer i hälso- och sjukvården	Godkänt datum	2023-10-25
Godkänd av	Nilsson, Kajsa H.	Version	2.0
Gäller för	LU	Gäller fr.o.m.	2023-10-25
Lokal process	Genetisk mottagning		

## PRENATALDIAGNOSTIK AV AMNION- OCH KORIONCELLER - PM

### Bakgrund

Invasiv provtagning är en förutsättning för att diagnostiskt fastställa en eventuell genetisk bakomliggande orsak till ett avvikande prenatalt undersökningsfynd. Kunskap om den genetiska orsaken kan vara av stor vikt för att sätta rätt diagnos och kan ge viktig information inför framtida familjeplanering, då den kan ge information om återupprepningsrisk vid nästa graviditet och göra riktad prenataldiagnostik möjlig. Även om slutgiltig diagnos inte skulle kunna fastställas i det akuta skedet kan material sparas för senare molekyllärologisk undersökning.

### Allmän information

För att laboratoriet vid handläggning av dessa fosterprover ska kunna erbjuda snabb och patientsäker analys ska rätt provmaterial bifogas och remisser vara noggrant ifyllda. Ange graviditetsvecka och beskriv så utförligt som möjligt ev. avvikande ultraljud/andra patologiska fynd eftersom vi i vår bedömning har stor hjälp av att känna till detta. Ange om någon av föräldrarna (eller annan släkting) har symptom eller ett känt genetiskt tillstånd som kan vara av betydelse. Ange kontaktuppgift direkt till inremitterande för att vid behov kunna få snabbsvar.

Initialt utförs en trisomiskärmning (QF-PCR) för att utesluta aneuploidi för kromosomerna 13, 18, 21 eller könskromosomer. Vid normalt fynd utförs sedan rutinmässigt en genomisk arrayanalys, såvida inte annan utredning önskas på remiss.

Maternell tillblandningsanalys utförs rutinmässigt vid all invasiv fosterdiagnostik som en säkerhetskontroll att det material som analyseras representerar fostret samt för att

utesluta provförväxling. Ett maternellt blodprov i EDTA-rör ska därför alltid medfölja fosterprovet.

#### Indikationer

- Ökad risk vid KUB eller motsvarande
- Avvikande ultraljud / annat patologiskt fynd
- Avvikande NIPT
- Allmän oro / Ålder
- Tidigare påvisad genetisk avvikelse i familjen – *ange vilken på remiss*
- Intrauterin fosterdöd / missed abortion – läs separat PM: "Genetisk analys vid intrauterina och perinatale dödsfall - PM" som finns tillgängligt i Region Skånes Analysportal (sökord post mortem): [www.analysportalen-labmedicin.skane.se](http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se)
  - " *Post mortem inkl. intrauterin fosterdöd - genetisk analys*"

#### Provtagningsanvisningar och remisser

Provtagningsanvisningar och de två skrivbara remisserna: "Remiss: Prenatal genetisk analys" respektive "Remiss: Prenatal genetisk analys – medföljande föräldraprov" finns tillgängliga i Analysportalen (sökord prenatal): [www.analysportalen-labmedicin.skane.se](http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se)

- "Korionvillibiopsi - prenatal genetisk analys"
- "Amnionvätska - prenatal genetisk analys"

Remisser kan även nås via Vårdgivare Skåne: <https://vardgivare.skane.se/varldriktlinjer/laboratoriemedicin/> under "Remisser och blanketter".

*Observera att det är provtagaren som ansvarar för att korionvävnad är korrekt separerad för att minska risken för kontamination av maternellt material. Vi rekommenderar att man under preparation i mikroskop identifierar fetalt material och för det genom ett sköljbad av sterilt medium till ett transportkärl innehållande transportmedium. Dåligt dissekerat material kan leda till uteblivet/felaktiga resultat och förlängda svarstider.*

#### Analysmetoder

Trisomiscreening, dvs QF-PCR analys avseende kromosomerna 13, 18, 21 samt könskromosomer, görs rutinmässigt som första analys på alla invasiva fosterprov.

Maternell tillblandningsanalys görs parallellt på alla invasiva prov för att kontrollera att erhållet material representerar fostret och säkrar samtidigt för provsammanblandning. Ett maternellt blodprov (5-6 ml i EDTA-rör) ska därför ALLTID medfölja fosterprovet.

Efter normalt fynd vid trisomiscreeningen kan analys av hela genomets göras med genomisk array. Rutinmässigt utförs denna som en singelanalys. Vid sent tagna fostervattenprov (i gravv 19+) utförs QF-PCR och arrayanalysen parallellt av tidsmässiga skäl.

Vid begäran om genomisk trio-arrayanalys (analys med stöd av föräldraprover, för djupare analys, inbegripande eftersökning av uniparentell disomi, ska blodprov (5-6 ml i EDTA-rör) även från pappan medfölja liksom tillhörande remiss "Remiss: Prenatal genetisk analys - medföljande föräldraprov".

Vid tidigare påvisad genetisk avvikelse i familjen behöver detta tydligt framgå på remissen och persondata på den i slakten som utretts genetiskt (indexpatienten) om möjligt anges. Aktuell metod för analys varierar beroende på typ av avvikelse. Vid planering av riktad genetisk fosterdiagnostik behöver att kliniken i god tid meddelas att moderkaksprov planeras. Detta för att möjliggöra att riktad genetisk fosterdiagnostik kan erbjudas på ett optimalt sätt.

**Svarsrutiner,  
information till  
patient**

Analysresultat meddelas inremitterande klinik som står i relation med patienten och som ansvarar för den vidare handläggningen av patienten. Analysresultat meddelas ej direkt till patienten. Patienten kan inte kontakta Klinisk genetik för att erhålla sitt analysresultat eller få information om fostrets kön. Könet rapporteras ut i samband med QF-PCR analysrapporten.

I sällsynta fall kan ett avvikande analysresultat motivera genetisk vägledning vid Klinisk genetik mottagning. Akut mottagningstid kan då erbjudas inom en vecka efter att vi erhållit remiss för detta ändamål. Vid besöket genomgås den genetiska utredningen, betydelsen av fyndet för kvinnan och det väntade barnets hälsa samt inför framtida graviditeter.

**Svarstid**

QF-PCR (trisomiscreening): 5-7 dagar  
Genomisk array: 16 dagar  
Specifik (riktad) genetisk utredning: Varierar

Angivna svarstider är ledtider. Vid för lite erhållet material kan cellodling behövas innan analys kan utföras, vilket fördröjer svarstiden. Vid oklara arrayfynd kan föräldraprov behöva inhämtas innan klinisk tolkning kan göras, även detta fördröjer svarstiden.

**Analyskostnad** Klinisk genetik's analyskostnader anges här: <http://vardgivare.skane.se/patientadministration/avgifter-och-prislistor/prislistor/>. Välj Laboratoriemedicin och klicka på "Klinisk Genetik".

**Fördjupad information om genomisk array** Plattformen som används vid genomisk array är CytoScan HD (Thermo Fisher) och denna metod detekterar den absoluta majoriteten av beskrivna mikrodeletions- och duplikationssyndrom. Hela genomet undersöks med hjälp av 2,7 miljoner markörer fördelade över samtliga kromosomer för att se tillskott (duplikationer) eller förlust (deletioner) av kromosomsegment. Omkring 750 000 av dessa markörer är polymorfa, så kallade SNP-markörer.

Med genomisk array detekteras kopietalsvarianter (CNVs) ned till omkring 10 kb för deletioner och 30 kb för duplikationer. Genomisk arrayanalys detekterar inte punktmutationer, låggradig mosaicism (<10-20%) mindre deletioner/duplikationer (avhängigt av probtätheten inom respektive område), balanserade translokationer, fragilt-X eller andra sjukdomar orsakade av s.k. trinukleotidexpansioner. Vid singelanalys detekteras inte uniparentell heterodisomi (UPD), men i vissa fall kan misstanke om UPD väckas, varpå pappaprov kan komma att begäras in för att säkerställa diagnos.

Eftersom alla (även friska individer) bär på kopietalsvariationer utvärderas varje enskild variant mot databaser med kända CNVs. Vid prenatal genomisk array rapporteras endast patogena och sannolikt patogena fynd. Fynd som tolkas som benigna, sannolikt benigna eller av oklar klinisk signifikans rapporteras ej, såtillvida det inte motiveras av möjlighet till uppföljande klinisk analys. Prenatalt rapporteras ej oklara fynd understigande 35 geners deletion eller 50 geners duplikation. Framtida kunskap kan komma att modifiera aktuell tolkning, varför det är möjligt att med förnyad remiss begära reanalys av framtagna data. Föräldrar bör informeras om att det kan uppstå situationer där man i dagsläget ej kan avgöra om en CNV är patogen eller inte. Eftersom rutin är singelanalys kan det förekomma att vi begär in pappaprov för att säkerställa rätt diagnos eller för att vidare utreda oklara fynd.

**Kontakt** Vid frågor kontakta laboratorieansvarig läkare tel. 046-17 33 62.  
Adress:  
Labmedicin  
Klinisk Genetik  
221 85 Lund