

Genetická rizika v těhotenství a možnosti prenatalního vyšetření

MUDr. Věra Hořínová

Rizika v graviditě

- **Genetická:** chromozomální aberace, syndromy, monogenní nemoci, multifaktoriální nemoci a vrozené vývojové vady
- **Negenetická (exogenní):** infekce, záření, mechanické vlivy, teplota, léky + chemikálie

Novorozenec (plod) s VVV

- Většina dětí s vadami se rodí mladým zdravým nepříbuzným rodičům, bez zátěže v genealogii.
- Vyjíměčně je prokazatelná zátěž v rodině, věk rodičů.
- Vždy je nutno vyloučit genetickou příčinu postižení a následně pátrat po zevních rizikových faktorech - **teratogenech**.

Teratogen

- **Teratogen** = látka - noxa, jejíž působení na embryo nebo plod způsobí jeho abnormální vývoj
- **Teratogen** působí přímo na embryo nebo přes mateřský metabolismus

Působení teratogenu

- **Na úrovni molekulární – struktura a funkce nukleových kyselin (genů) a proteinů**
- **Na úrovni buněk – apoptosa, proliferace a migrace**
- **Na úrovni organismu – energetický metabolismus**

Lidské teratogeny

- **Fyzikální:** záření, teplo, mechanické vlivy
- **Chemické:** chemikálie a **LÉKY**
- **Biologické:** plísně, infekce, rostlinné toxiny

Účinek teratogenu – platí pro všechny !

- **Dávka**
- **Délka působení**
- **Čas působení**
- **Genetická výbava plodu i matky**

Období působení teratogenu

☐ Morfogenetický systém

- Buňky omnipotentní
- Buňky pluripotentní

☐ Kritická vývojová perioda

- Embryo = časoprostorová mozaika
- Typ postižení záleží nejen na druhu léku, ale i na období organogeneze

Genetická konzultace při užívání léků

Prekoncepční poradna + prevence primární

- Genetik specialista (využití literatury a dalších informačních zdrojů)
- Anamnéza, genealogie, lék, **diagnóza**, doba působení, čas působení, dávka, individuální reakce na léky.....
- Výpočet individuálního rizika pro plod
- Zajištění prevence prekoncepčně event. snížení rizika v době gravidity

Kritická vývojová perioda

- pravidlo „vše nebo nic“ do 14-18 dne po koncepci (faktická gravidita)
- 18-90 (60) den po koncepci období organogeneze – nejcitlivější období na vznik VVV

Genetická výbava plodu i matky

vysvětluje široké spektrum

postižení

Fyzikální vlivy

- **Mechanické** – syndrom amniálních pruhů, syndrom - sekvence Potterové, pedes aequinovares, luxace kyčelních kloubů
- **Teplota** – NTD, BWD
- **Záření**

Záření

- **Vliv mutagenní (jiný pro spermie a oocyty)**
- **Vliv teratogenní**

Záření – vliv teratogenní

- Dávka hraniční 0,6 Gy
- Dávka teratogenní 2,0 Gy

Běžná dávka u RTG 0,01 Gy

Infekce - TORCH

- **Toxoplasmosa**
- **Others – Antropozoonozy, Parvovirus B19, Syphilis, Virus encephalitidy?,**
- **Rubeola**
- **Cytomegalovirus**
- **Herpes viry**

Léky a chemikálie

Dávka a délka působení

- **Jednotlivá dávka v graviditě znamená daleko menší riziko pro plod než dlouhodobé a pravidelné užívání**
- **Nízká dávka má menší vliv než dávka vysoká – prahový efekt**

Genetická výbava plodu i matky ovlivňuje

- **placentární transport**
- **absorpci léku**
- **metabolismus**
- **distribuci**
- **vazbu na receptory**

Teratogenita - *souhrn*

Teratogenita léků je relativní
pojem

*Nelze označit některý lék jako
jednoznačně teratogenní nebo zcela
neškodný i když teratogenní potenciál
některých léků je samozřejmě vyšší*

Rozdělení léků pro praxi do kategorií

A

B

C

D

X

Food and Drug Administration, 1980

A

- **V kontrolovaných studiích nebylo prokázáno riziko pro plod v I.trimestru ani ovlivnění plodu v dalším období gravidity.**
- **Přípravek se jeví jako bezpečný**

B

- **Reprodukční studie na zvířatech neprokazují riziko pro plod, ale chybí kontrolované studie u žen**
- **Reprodukční studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky, které však v kontrolovaných studiích u žen nebyly potvrzeny**

C

- **Studie na zvířatech potvrzují teratogenní, embryotoxický nebo jiný nežádoucí účinek na plod, ale kontrolované studie u žen nejsou**
- **Chybí studie na zvířatech a člověku**
- **V takovém případě se má přípravek podávat velmi opatrně a to pouze v případech, kdy benefit pro ženu z jeho podání převyšuje potenciální riziko pro plod**

D

- **Je prokázané riziko pro lidský plod**
- **Lék se může podat v situaci, kdy je jeho podání pro ženu nezbytné např. život zachraňující lék, kdy není jiný bezpečnější lék pro plod**

X

- **Studie na zvířatech i člověku jednoznačně prokazují teratogenní účinek**
- **Jsou to léky kontraindikované v graviditě.**

Léky s prokázaným teratogením účinkem na lidský plod v terapeutických dávkách

- **ACE inhibitory**
- **Amiodaron**
- **Aminopterin**
- **Antiepileptika**
- **Kumarinové deriváty**
- **Cyklofosfamid**
- **Danazol**
- **Diethylstilbesterol**
- **Indomethacin**

Léky s prokázaným teratogením účinkem na lidský plod v terapeutických dávkách

- **Lithium**
- **Metotrexat**
- **Metylenová modř**
- **Penicillamin**
- **Quinnin**
- **Radiojod**
- **Retinoidy**
- **Tetracyklinová ATB**
- **Thalidomid**

Vliv léků na plod z pohledu genetika

❖ Negativní

❖ Pozitivní

Negativní vlivy na plod

Nejznámější a nejčastější syndromy:

- **Thalidomidový syndrom**
- **Hydantoinátový syndrom**
- **Vitamin A**

- **FAS**
- **(Kouření)**

Thalidomid (27-40d)

- **Poruchy organogeneze - redukční deformity končetin, vady srdeční, urogenitálního traktu, orofaciální, gastrointestinální, CNS, mikrocie**
- **Antiproliferační působení**
- **T.č. cytostatikum**

Antiepileptika (18-60d)

Hydantoinátový syndrom

- **Mírná faciální stigmatizace – hypoplasie střední části obličeje, růstová retardace, poruchy chování, mírná PMR, hypoplasie nehtů resp. prstů....**
- **Antiepileptika zvyšují obecné riziko VVV 3x**
- **Vyšší riziko u kombinované terapie až 10x pro 4 kombinaci**
- **! Riziko VVV při záchvatech ještě vyšší !**
- **Prevence Acidum folicum 5mg/den**
- **Genetická predispozice –mutace v genu MTHFR a C677T**



Retinoidy (18-60d)

Ogranogeneze – rozštěpové vady obličeje, mikrognathia, dysplasia uší, oční anomálie, vady CNS, hypoplasie thymu, defekty končetin

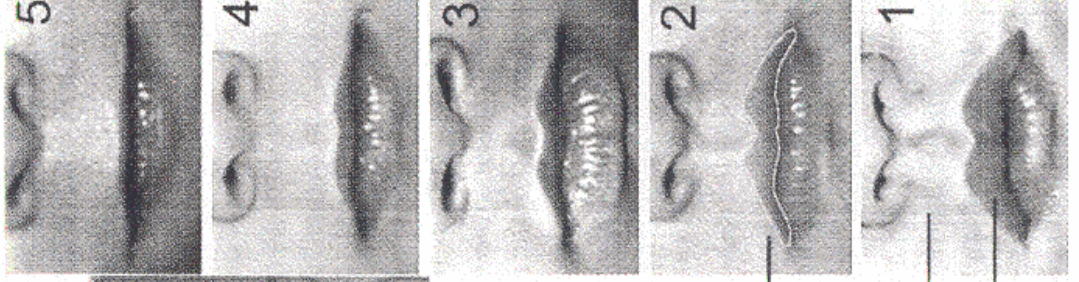


Alkohol

Fetal Alchole Syndrom

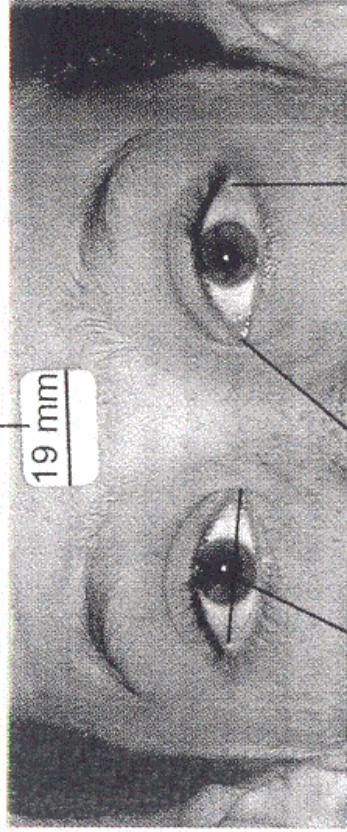
- **FAS:** hypotrofie, růstová retardace, faciální dysmorfie, poruchy chování, PMR
- **Abusus 60g 100% alkoholu/ den**
- **Genetická predispozice – alkohol dehydrogenasa (ADH) + cytochrom P4502E1(CYP2E1) + acetaldehyd-dehydrogenasa (ALDH). Protektivní varianta ADH2 u Afro-Američanek!**

Lip-Philtrum Guide



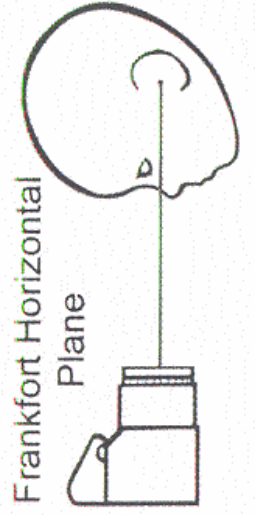
internal measure of scale

19 mm



PFL = endocanthion to exocanthion

Lip circularity = 50



philtrum

upper lip





Kouření cigaret

- **Hypotrofie + dráždivost**
!!!ale také t.č. podezření na vznik VVV!!!
- **CLP, redukční deformity, končetin, deformity DK, VVV urogenitálního traktu, kraniosynostosy...**
- **Vztah k variantám CYP1A1 genu a trombofilnímu stavu**
- **Nutné další studie**

Bylinky v graviditě

15% - 55% užívá v graviditě bylinky
resp. přírodní produkty

**Př. bylinkový čaj z Turecka – pyrolizidinové
alkaloidy → veno-okluzivní choroba s jaterním
selháním**

**Herbal medicinal products during pregnancy:
are they safe?**

Prof.E.Ernst, BJOG, 2002

Pozitivní účinky

Acidum folicum – Kyselina listová

!!preventivní opatření - 3 měsíce před plánovanou koncepcí a během I.trimestru!!

- **0,4mg/den: prevence rozštěpových vad – až 80%**
- **10mg/den: v rodině s výskytem rozštěpových vad**
- **5-10 mg/den suplementace u prokázaného trombofilního stavu (mutace v genu MTHFR) a při terapii antiepileptiky**

Léčba plodu

- **Terapie AGS**
- **Terapie poruch srdečního rytmu**

VIDEO

The image features a blue gradient background that transitions from a bright blue on the left to a dark blue on the right. A thin, light blue curved line starts at the top left and arcs towards the bottom right. The word "VIDEO" is centered in the upper half of the image in a bold, yellow, sans-serif font.

Genetické poradenství - cíl

- **Zabránit vzniku plodu s VVV**
- **Zbavit rodinu strachu z reprodukce a stresu**

Prevence postižení plodu

Primární prevence (pro všechny těhotné):

- **ŽIVOTNÍ STYL**
- **Acidum folicum 0,4mg/den před plánovanou graviditou a v I. trimestru**
- **Očkování proti rubeole**

Genetika je obor preventivní

Prenatální diagnostika

Prevence

Sekundární prevence (pro všechny těhotné)

➤ **Prenatální screening**

Specifická sekundární prevence (pro indikované skupiny)

➤ **Speciální metody prenatální diagnostiky**

➤ **UPT z genetické indikace**

➤ **Preimplantační diagnostika**

Genetické vyšetření jako součást prenatální diagnostiky

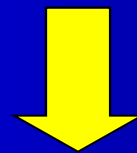
- **Klinickogenetické vyšetření obou rodičů**
- **Genealogie**
- **„Léková historie“**
- **Detailní UZ vyšetření plodu specialistou**
- **Biochemický screening**
- **Sérologie těhotné**
- **Vyšetření trombofilního stavu**
- **Invazivní vyšetření AMC**

Metody prenatalní diagnostiky

Screening v I.trimestru

Screening ve II.trimestru

Speciální metody



**Úzká spolupráce genetika a
gynekologa**

Screening ve I. trimestru

- **Chromozomální aberace + vrožené vývojové vady**
- **UZ ve 12 t.g. + biochemické markery**
- **UZ: NT, NB, ductus venosus**
- **Biochemické markery bHCG a Pa-PPA**
- **Screening I.trimestru zachytí až 90% chromozomálních aberací a VVV**

Screening v II.trimestru + integrace

- Chromozomální aberace, SLO,NTD
- 16 t.g. Biochemické markery AFP,uE3 a HCG
- Samostatně nízký záchyt a vysoká falešná pozitivita
- Dohromady s I.trimestrem tzv. integrace:
- Záchyt až 95%

Speciální metody prenatalní diagnostiky

- **Invazivní:** AMC, CVS, kordocentéza, fetoskopie
- **Neinvazivní:** speciální UZ vyšetření, preimplantační diagnostika, fetální DNA v mateřské cirkulaci

Indikace ke speciálním prenatálním vyšetřením

Speciální vyšetření:

- **Pozitivní screening**
- **Věk těhotné >35 let <18 let event. Součet věku rodičů >75 let – dnes už VYJÍMEČNĚ**
- **Patologický UZ nález u plodu (VVV, hypotrofie..)**
- **Balancovaná VCHA v rodině**
- **Kontakt se škodlivinami – pozitivní ZCHA**

Preimplantační Genetická Diagnostika



**PGD je vždy velkým zásahem do
přirozeného procesu
rozmnožování, především do
přirozené selekce**

- **přirozená *versus* umělá selekce**
-
- **PGD je selekce s využitím
poznatků z genetiky**

Preimplantační Genetická Diagnostika

Detekce monogenních
chromosomálních aberací
nebo mutací zděděných nebo
vzniklých *de novo*

Výhody PGD

- **Vyřeší problém v rodině jednou pro vždy (včetně přenašečství)**
- **V případě postižení plodu nenastává nutnost rozhodovat o UPT**

Předpoklad PGD: vyšetření rodiny – co hledat v embryu?

- **Kapka krve nebo DNA**
- **Rodiče, postižené dítě, plod, prarodiče, další členi rodiny pokud je nutné**
- **Vypracování testu pro danou rodiny**
- **8-10 týdnů**
- **Zahájení IVF cyklu**

Vazba na IVF: punkce blastocysty



Přímá detekce mutací

Od obou rodičů máme 1 alelu pro každou vložku i mutaci

Někdy se patologická alela nemusí exprimovat – objevit. Výsledek může být tedy falešně negativní „allelic drop-out“ až 10%!

Lze řešit opakováním vyšetření

ALE NE PŘI PGD !!!

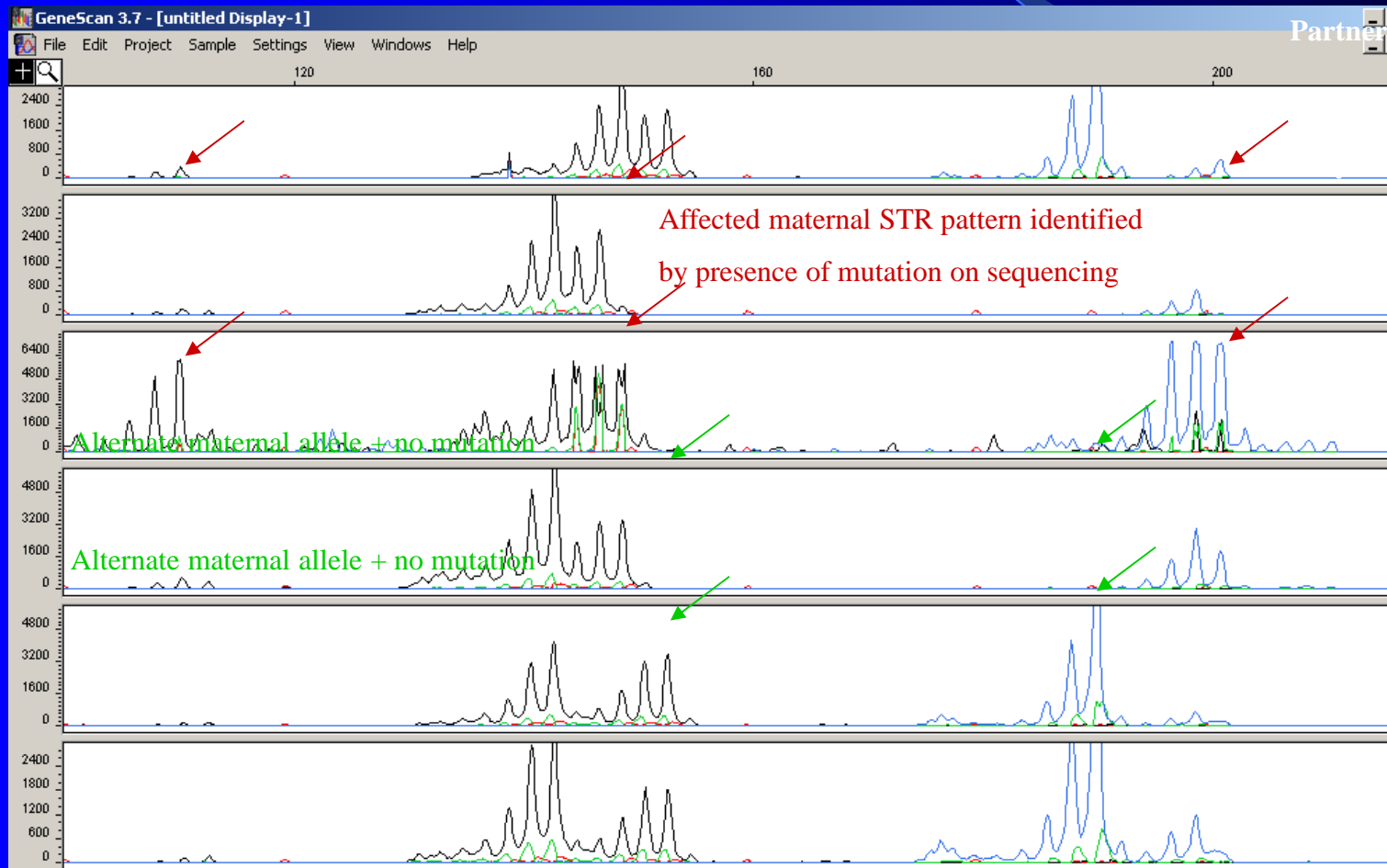
Používáme laboratorní metodu vypracovanou v Sydney IVF

- **Přímá PCR:** detekujeme známou mutaci
- **Nepřímá tzv. vazebná analýza:** detekujeme markery (STR) kolem předpokládané mutace a zjišťujeme vazbu na hledanou mutaci v rodin
- **Obě metody se v rámci PGD kombinují a tím zvyšují spolehlivost testu!**

Primary Linkage Results

Affected Mother

Maternal Phasing



*

149

T

110

201

153

G

95

190

Garance výsledku

- PCR + vazebná analýza 2 a více markerů **99%** záruka
- PCR + vazebná analýza 1 markeru **95%**
- PCR nebo vazebná analýza **90%**
- Výsledek je vždy možno ověřit prenatální diagnostikou

PCR based PGD: developed to date

Adrenoleukodystrophy
Alpers disease
alpha 1 anti Trypsin
alpha thalassaemia
anti-kell antibodies
ARPKD. PKHD Gene
A.R. polycystic kidney disease
Batten disease
Becker Muscular Dystrophy.
beta thalassaemia
CADASIL disease
CDG 1A
central core disease
Charcot-Marie-Tooth
choroideremiachronic granulomatosis disease
congenital adrenal hyperplasia
congenital nephrotic syndrome
Connexin 26
Crigler-Naijar syndrom(+SSM)
Crouzon Syndrome
cystic fibrosis
D-Loop
Duchenne muscular dystrophy
early onset Alzheimer's disease
Kell Antibody
Zellweger syndrome
X-linked myotubuar myopathy
X-linked Lowe oculocerebrorenal syndrome
X-linked adrenoleukodystrophy
Von Hippel-Lindau

E-cadherin
ectodermal dysplasia
Emery-Dreifuss
muscular dystrophy
facioscapulohumeral muscular
dystrophy
familial adenomatous polyposis
familial amyotrophic lateral sclerosis
family history of deafness
fragile X
FSH MD
Goldberg-Shprintzen syndrome
Gorlin Syndrome
granulomatosis disease
Haemophilia
Helitz Epidermolysis Bullosa
HLA Match
HLA Match for Diamond Blackfan
Anaemia
HLA match/ hyper IgM
HLA matching, Aplastic anaemia
HLA matching, Juvenile
Myelomonocytic Leukemia
HLA matching, Leukaemia
Huntingdon disease
Hypochondroplasia
incontinentia pigmenti
juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis
Wolman disease
Wiskott-Aldrich syndrome

medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
Medullary Thyroid Cancer RET
MELAS
Metachromatic Leucodystrophy
Mitochondrial diorders
MPS II Hunter
MTHFR FV
mucopolysaccharide III
multiple endocrine neoplasia 2A
multiple hereditary exotoses (EXT1)
muscular dystrophy
nail-patella syndrome
nemaline myopathy
neurofibromatosis type 2
Treacher Collins
Norrie disease
OCRL on Chromosome X
oculocutaneous albinism 2
Parental (3PN Inv)
Pendred syndrome
Pericentric Inversion on X chromosome
POC - Turners Mosaicism;partial del Chromosome
X
proximal myotonic myopathy
Retinoblastoma
rhesus determination
Saethre-Chotzen Syndrome
Sandhoff disease
sickle cell anaemia
spinal muscular atrophy
thyroid cancer
tuberous sclerosis
Ullrich congenital muscular dystrophy

Diagnosy nejvhodnější pro PGD z pohledu rodičů

- **Závažné, ale slučitelné s životem**
- **Bez mentální retardace**
- **Bez závažného estetického postižení**
- **AD choroby adultního typu**
- **Onko mutace?**

PGD x UPT

- **Hledisko etické**
- **Psychické**
- **Zdravotní**
- **Finanční**

Etika a legislativa

- **Začátek života = kompletace genetické informace daného druhu**
- **Stávající legislativa umožňuje ukončení gravidity do konce 24 t.g. z genetické indikace.**
- **V naší kultuře je daleko přijatelnější vybrat embryo než ukončit graviditu.**

Zdravotní a psychické

- **Zdraví ženy: hormonální stimulace, odběr oocytů**
- **(BRCA1, BRCA2)**
- **Ukončení gravidity v I. A II. trimestru**
- **Psychika muže: proces asistované reprodukce**
- **Psychika rodiny: ukončení gravidity**

Finanční

- **IVF + PGD minimálně 40 tisíc**
- **Pojišťovny IVF i PGD platí zčásti**



Tomás nar. 29.7.2000

4490g/52cm

GALAKTOSEMIE – sestra PMR



ANNA 23.9.2008 2800/49cm

PKD I.typu – otec po transplantaci

Ukončení gravidity z genetické indikace

Krajní řešení v rámci sekundární prevence

Legislativa

*Zákon ČNR č. 66/86 a vyhl. MZ ČSR 75/86 o UPT
částka 14. Genetická indikace k UPT*

Indikuje erudovaný genetik: do 24 t.g.!!

- 1. závažné postižení plodu prokázané metodami prenatální diagnostiky**
- 2. závažná dědičná poruchy s rizikem postižení plodu > 10%**
- 3. prokázané působení teratogenů a mutagenů na plod !!dokumentace!!**

UPT z genetické indikace

- **Zákon ČNR č.66/86 Sb. a vyhl. MZ ČSSR č.75/86:**
- **§ 1 kontraindikace k UPT**
- **§2 seznam stavů a nemocí, které jsou zdravotní indikací k UPT (bezplatné)**
- **Do 12. t.g. Bezplatné na žádost těhotné**
- **Od 12. t.g. – 24 t.g. UPT jen v případě, že je ohrožen život těhotné nebo je prokázané závažné postižení plodu**

Seznam zdravotních indikací k UPT dle zákona

1. **Interní**
2. **Chirurgické**
3. **Urologické**
4. **Ortopedické**
5. **Revmatologické**
6. **Onkologické**
7. **Pneumologické**
8. **Neurologické**
9. **Psychiatrické**
10. **Dermatovenerologické**
11. **Oftalmologické**
12. **ORL**
13. **Gynekologické a porodnické**

14. Genetické

1. Indikuje erudovaný genetik
2. Prokázané závažné postižení plodu metodami prenatální diagnostiky
3. Závažná dědičná porucha s rizikem postižení >10%
4. Prokázané působení teratogenů a mutagenů na plod

UPT z genetické indikace

- **24 t.g.!!! Hraniční viabilita plodu!!!**
- **Nad 24 t.g. pouze u ohrožení života těhotné + prokázaná s životem neslučitelné VVV u plodu – chromozomální aberace, některé VVV**

UPT z genetické indikace

Absolutní indikace

- chromozomální aberace velkých autozomů: +13, +18..
- vrozené VVV: anencephalie, hypoplazie levého srdce, syndrom Poterové....

UPT z genetické indikace

Relativní indikace

- ostatní chromozomální aberace, které jsou příčinou vývoje defektního jedince se závažnou PMR: +21, +8, +9, 4p-, 5p-, nebalancované translokace
- Některé na UZ zjištěné VVV: diaphragmatická hernie, rozštěp přední stěny břišní..

Vždy závažné rozhodování – nutná spolupráce specialistů (chirurgové, neonatologové)

UPT z genetické indikace

Sporné

**chromozomální aberace + VVV s
dobrou prognózou : aneuploidie
gonozomů 45,X 47,XXY, rozštěpové
vady obličeje, defekty končetin,
atrezie...**

Etické aspekty genetického poradenství

- **Obecné normy v dané společnosti**
- **Speciální problémy (např. pojišťovny)**
- **Legislativa**

!

Nedirektivnost!
Vlídne zacházení!
Informovaný souhlas!

Děkuji za pozornost

