



# Genetická preventivní vyšetření u vybraných monogenně dědičných onemocnění

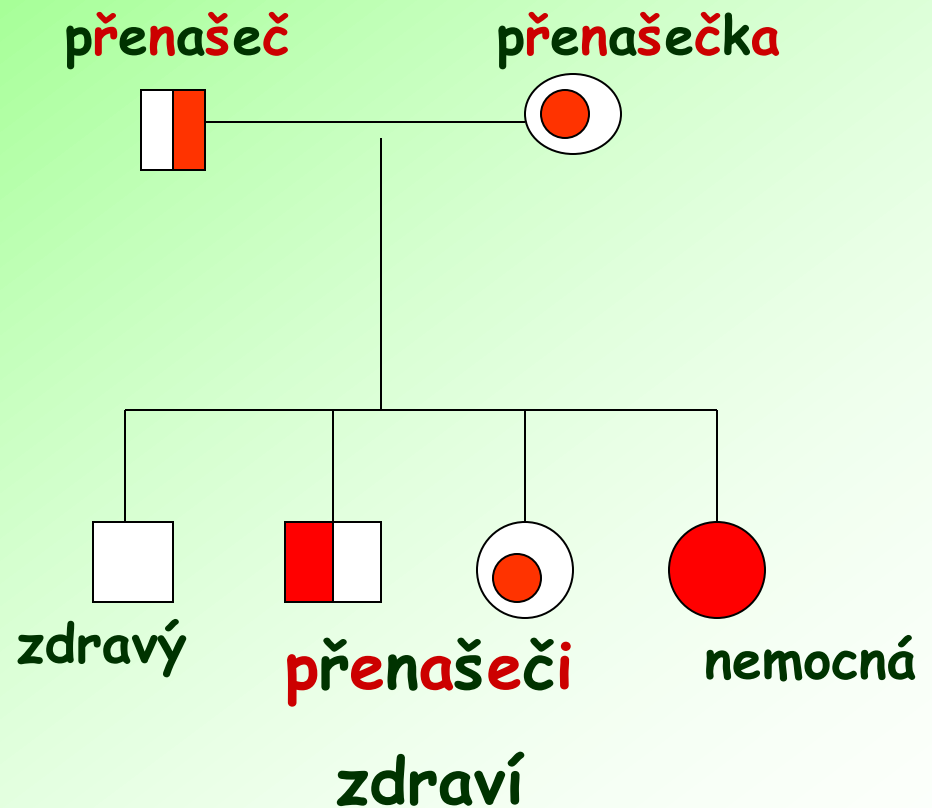
Renata Gaillyová  
Ošetrovatelství LF  
2009

# Autosomálně Recesivní

- Recesivní alela na autosomu
- horizontální typ dědičnosti
- riziko pro sourozence 25%
- poměr pohlaví 1:1
- postižení se objeví pouze u homozygotů
- častější u příbuzenských sňatku
  
- Cystická fibrosa, Fenylketonurie, Kongenitální adrenální hyperplasie, Spinální muskulární dystrofie...

# Rodokmen - AR dědičnost

- Riziko postižení dalšího dítěte dvou přenašečů **25%** bez rozdílu pohlaví
- 50% dětí dvou přenašečů jsou zdraví přenašeči



# Choroby AR dědičné

- Cystická fibrosa - CF
- Fenylketourie - PKU - porucha metabolismu bílkovin
- Kongenitální adrenální hyperplasie - CAH, Adrenogenitální syndrom -AGS, deficit 21-hydroxylázy steroidů
- Spinální muskulární atrofie - SMA
- Nejčastější příčina dědičné nesyndromové ztráty sluchu
- Dědičné poruchy metabolismu některé

# Cystická fibrosa

- Lokalizace 7q
- Frekvence nemocných v ČR cca 1/2000 - 1/3000
- Frekvence přenašečů v ČR cca 1/25-1/29
- Gen zmapován v roce 1989
- V roce 2008 známo 1300 mutací

# Mutace v genu cystické fibrosy

Mutace	Frekvence v ČR v %
F508del	70,7
CFTRdele2,3(21kb)	6,4
G551D	3,7
N1303K	2,8
G542X	2,1
1898+1 GtoA	2,0
2143delT	1,1
R347P	0,74
W1282X	0,6

# Indikace k analýze CFTR genu na OLG FN Brno

- Suspektní Cystická fibrosa
- Cystická fibrosa v rodině - vyhledávání zdravých nosičů, vyšetření partnerů
- Neprospívání + patol. potní test
- Infertilita ženy ???
- Infertilita muži  
(patologický SPG, azoospermie)
- Zátěž v rodě ???  
(úmrtí v kojeneckém a dětském věku)
- Příbuzenský vztah
- Novorozenecký screening od 10 / 2009

# Klinické příznaky

- Respirační trakt
- GIT
- Iontová dysbalance, zvýšená koncentrace chloridů v potu (slané dítě)
- Poruchy reprodukce
- Poruchy růstu, neprospívání



# Přirozený průběh

- Typické formy
- Atypické formy
- V době stanovení diagnózy průměrný věk 6-8 měsíců, 66% do 1 roku
- Závažnost limituje především postižení plic
- Medián přežití v roce 1976 - 18 let, v roce 1995 - 30 let, od 1990 velmi malé zlepšení, dnes v Německu cca 36 let
- Klinická heterogenita na základě mutací CFTR genu

# Strategie genetického vyšetření

- F508del - 68,8%
- 6 mutací - více než 80%
- 36 mutací - cca 95%
- skrínovací metody, sekvenace
- nepřímá DNA analýza

# Fenylketonurie

- Dědičná porucha metabolismu - primární defekt je deficit enzymu fenylalaninhydroxylázy (PAH), který katalyzuje přeměnu fenylalaninu na tyrozin
- Frekvence 1/4000-1/12000 novorozenců, přenašeči cca 1/40
- Novorozenecký screening
- Časná diagnostika
- Bezbílkovinná dieta co nejdříve - restrikce Phe
- Neléčená PKU - progresivní poškození vyvíjejícího se mozku, mentální retardace, epilepsie, spasticita, psychiatrické problémy
- Maternální PKU

# Spinální muskulární Atrofie

- 5q12.2-13.3 - gen SMN1
- typ I, II a III
- Hypotonie, úmrtí v dětském věku
- vyhledávání homozygotů - nemocných  
- časná postnatální diagnostika
- prenatální diagnostika
- vyhledování přenašečů

## X-Recesivní

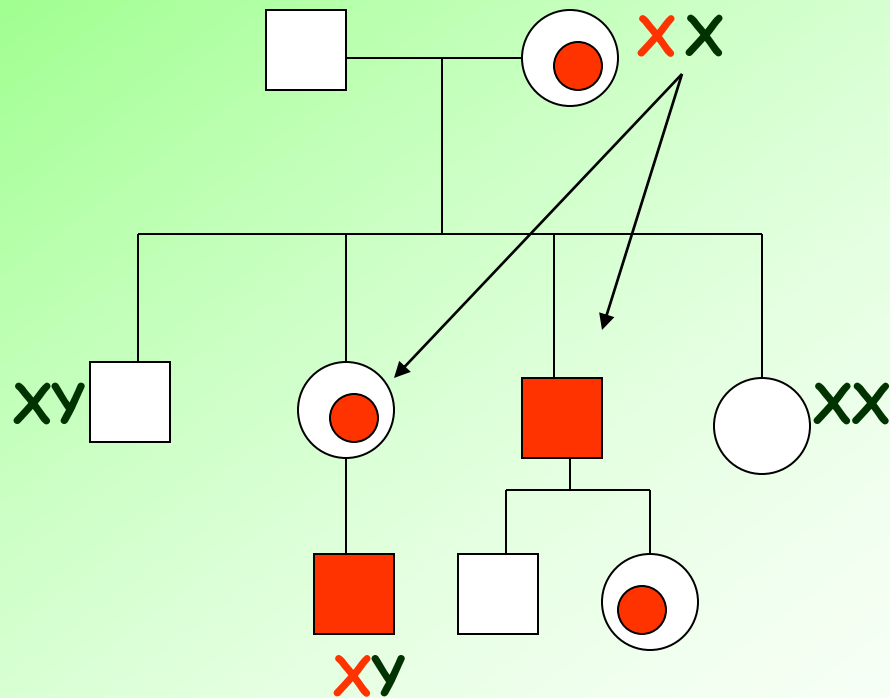
- postižený je většinou muž, jeho synové jsou zdraví a dcery jsou přenašečky onemocnění
- ženy-přenašečky mají 1/2 synů nemocných a 1/2 dcer přenašeček
- vzácně výskyt u žen - dcera postiženého muže a ženy přenašečky, ženy s karyotypem 45,X, 46,XY, female....

# X- recesivně vázaná onemocnění

- Hemofilie A a B
- Duchenneova /  
Beckerova svalová  
dystrofie
- Daltonismus -  
barvoslepost
- Některé dědičné  
poruchy metabolismu

# Rodokmen X- recesivní dědičnost

- Žena přenašečka má **50%** nemocných synů a **50%** dcer přenašeček
- Nemocný muž má **všechny** syny zdravé a **všechny** dcery přenašečky



# Duchenneova/Beckerova svalová dystrofie

- XR, lokalizace Xp21
- incidence u chlapců asi 1/3-6 000
- dystrofinopathie - chybění proteinu dystrofin ve svalových buňkách
- DMD - progresivní dystrofie, úmrtí kolem 20 roku věku
- BMD - pomalá progrese



# DMD/BMD

- molekulárně genetické vyšetření - 60% mutací jsou velké delece
- vyhledávání žen přenašeček - nepřímá DNA diagnostika, neurologie, UZ, emg, biochemie ( JT, CK), svalová biopsie, RNA dg. imunohistochemické vyšetření, FISH
- prenatální dg.

# Hemofílie

- časná diagnostika
- vyhledávání žen - přenašeček
- prenatální diagnostika
- specializovaná péče o gravidiní - přenašečku  
Hemofílie, perinatální péče na  
specializovaném pracovišti, informovaný  
ošetřovatelský tým

# Hemofílie

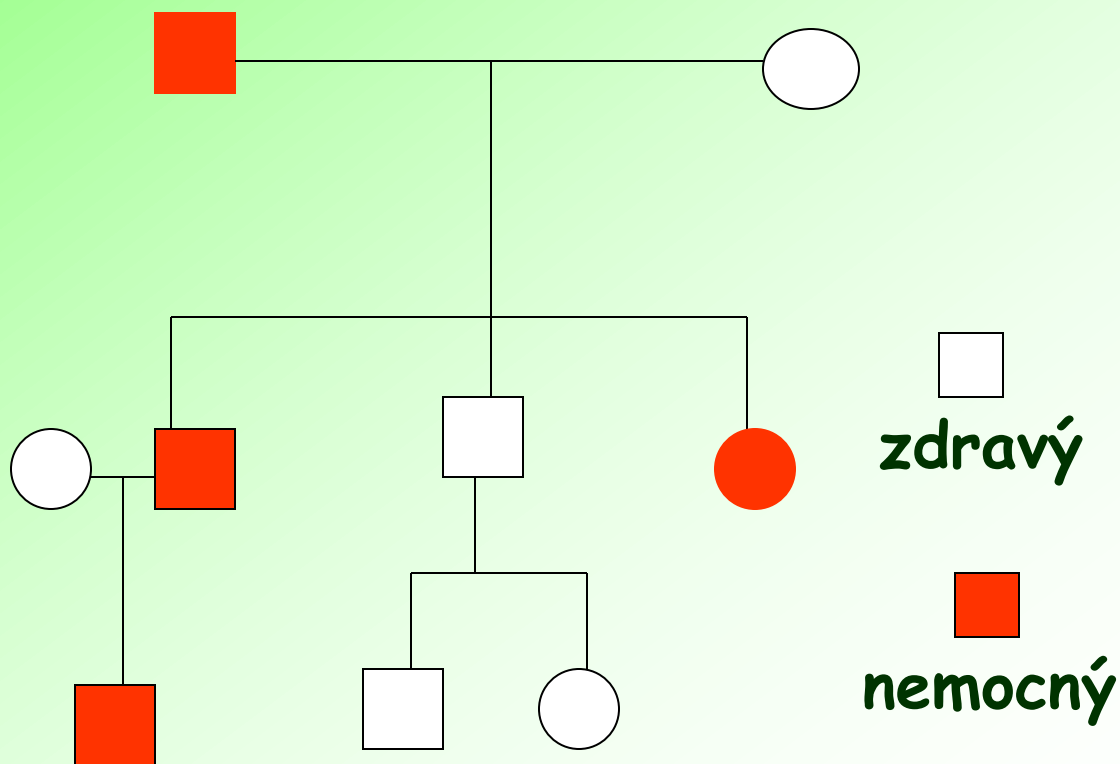
- Hem A - Xq28, deficit f VIII
- frekvence cca 1/5 000 chlapců
  
- Hem B - Xq27.1-27.2, deficit faktoru IX
- frekvence cca 1/25-30 000 chlapců

# Autosomálně Dominantní

- dominantní mutace na autosomu
- vertikální typ dědičnosti
- postižení většinou heterozygoti
- riziko opakování pro potomky a sourozence 50% bez rozdílu pohlaví
- často nové mutace, variabilní expresivita, neúplná penetrance

# Rodokmen - AD dědičnost

- **50%** riziko pro děti nemocného bez rozdílu pohlaví
- Děti zdravého jsou většinou zdravé



# AD dědičná onemocnění

- Myotonická dystrofie I a II
- Neurofibromatosa
- Huntingtonova choroba
- Syndrom prodlouženého QT intervalu - dědičné arytmie srdeční
- Leidenská mutace v genu pro f V - dědičné trombofilie

# Neurofibromatosa typ I

- Frekvence onemocnění cca 1/3000
- Lokalizace 17q11.2
- Dědičnost - autosomálně dominantní s téměř 100% penetrancí a velmi variabilní expresivitou
- Cca 50% případů jsou nové mutace
- Progredující onemocnění

# Neurofibromatosa typ II

- Onemocnění mnohem vzácnější
- Výskyt neurinomů akustiku, mnohočetných Schwanomů a meningeomů
- Kožní projevy mírné
- Lokalizace genu 22q11
- Dědičnost AD



# Huntingtonova chorea

- AD, lokalizace 4p
- presenilní demence, atetoidní mimovolní pohyby
- amplifikační mutace - expanze CAG 30-100x
- nástup v dospělosti
- asociované problémy

# Huntingtonova chorea

- diagnostické testování
- testování osob v riziku
- genetické poradenství
- prenatální diagnostika

# Preventivní vyšetření - LQT syndrom

- 10% nosičů mutace má během života klinické potíže, první projev onemocnění může být náhlá srdeční smrt
- diagnostika
- vyhledávání nosičů mutace v rodinách
- preventivní terapie pozitivně testovaných na kardiologii
- prenatální diagnostika - málo využívaná

# Trombofilie

- Preventivní vyšetření v rodinách s pozitivní anamnesou trombembolických příhod a u pacientek s opakovanými fetálními ztrátami
- Preventivní vyšetření a dispenzarizace na hematologii, předoperační vyšetření apod., vyšetření příbuzných
- Preventivní péče v graviditě
- **Leidenská mutace G1691A f V**
- **G20210A f II Prothrombin**

# Riziková onemocnění, která mohou souviset s vyšším věkem otce

- Achondroplasia
- Crouzonův syndrom
- Apertův syndrom
- Mentální retardace nejasné etiologie
- Autismus
- Schizofrenie
- Mnohočetná endokrinní neoplasie
- Neurofibromatosa I
- Hemofilie B

- **Achondroplasia (ACH)**
- 1964 Maroteaux-Lamy
- Výskyt 1 : 15 000-40 000
- dědičnost autozomálně dominantní
- 90% jsou děti zdravých rodičů
- **Starší otcové**
- Identifikace genu FGFR3
- 2 mutace vedoucí k záměně jedné AMK (98% c.1138G-A, 1-2% c.1138G-C)
- **Paternální původ mutací**
- FGFR3 nukleotid mutovaný u ACH se jeví jako nejvíce mutovaný nukleotid v lidském genomu

# Diagnostika chorob na molekulární úrovni

- Stále se rozšiřuje počet onemocnění s objasněnou molekulární podstatou
- Stále se zvyšuje počet onemocnění s možností DNA diagnostiky
- Stále se rozšiřuje spektrum metod využívaných v DNA diagnostice - při vyhledávání mutací způsobujících závažná dědičná onemocnění

# DNA analýza dědičných onemocnění

- Diagnostické testy - potvrzení klinické diagnózy na molekulární úrovni, případně potvrzení segregace patologické alely v rodině
- Prediktivní testování - onemocnění s pozdním nástupem klinických příznaků, onkologie
- Vyhledávání zdravých nosičů patologické alely
- Prenatální testy



# Genetické poradenství a DNA analýza

- Vyšetření na molekulární úrovni by vždy mělo doprovázet genetické poradenství
- Diagnostika na molekulární úrovni musí být vždy prováděna **s informovaným souhlasem** pacienta nebo jeho zákonného zástupce
- Výsledek molekulárně genetického vyšetření by měl být vždy interpretován erudovaným lékařem - klinickým genetikem

# DNA banka

- Slouží k uchování biologického materiálu, který bude možno využít v případě zavedení nových metodik, postupů či vyšetření u různých dědičných onemocnění
- Izolace a uložení DNA v DNA bance vždy se souhlasem pacienta nebo rodiny.
- Umožňuje zachování vzácného materiálu, který v budoucnu může umožnit rodinám využít diagnostické, presymptomatické či prenatální vyšetření