

Downův syndrom

sk. č. 4

Michal Fojtík, Gabriela Foltysová, Pavel Fráňa, Katarína Fedorová, Petr Dungl, Jakub Cedrych, Filip Šilar

**Materiál nemá zpracovány připomínky,
Obsahuje mnoho nepřesných formulací,
nedoporučuji ke studiu - RG**

Klinické projevy

- Typická facies:
 - Epikantus
 - Hypertelorismus
 - Bílé skvrny v duhovce („Brushfield spots“)
 - Nízce posazené **uši**
 - Relativní** makroglosie
 - Malá ústa
 - Krátký široký krk



Klinické projevy

- Další projevy:
 - Svalová hypotonie
 - Mentální retardace
 - Vývojové vady srdce (defekt septa síní, defekt septa komor, atrioventrikulární kanál, Fallotova tetralogie, otevřená Botallova dučej)
 - **Deformity?** rukou a nohou (krátké široké ruce s krátkými prsty)
 - Skeletální anomálie (malý vzrůst, hyperextenze kloubů, coxa valga, široce rozestoupené lopaty kosti kyčelní – „sloní uši“).
 - Vývojové vady orgánů (stenóza duodena, atrézie anu, megakolon, hypogonadismus ...)
 - Muži jsou neplodní, u žen bylo narození potomka výjimečně zaznamenáno

Downův syndrom

- Chromozomální aberace

- Trizomie 21. chromozomu (95%)**

- Příčinou je nondisjunkce – chybný rozestup chromozomů v průběhu I. či II. meiotického dělení
 - nondisjunkce nastává nejčastěji na straně matky

- Translokační forma trizomie 21 (4%)**

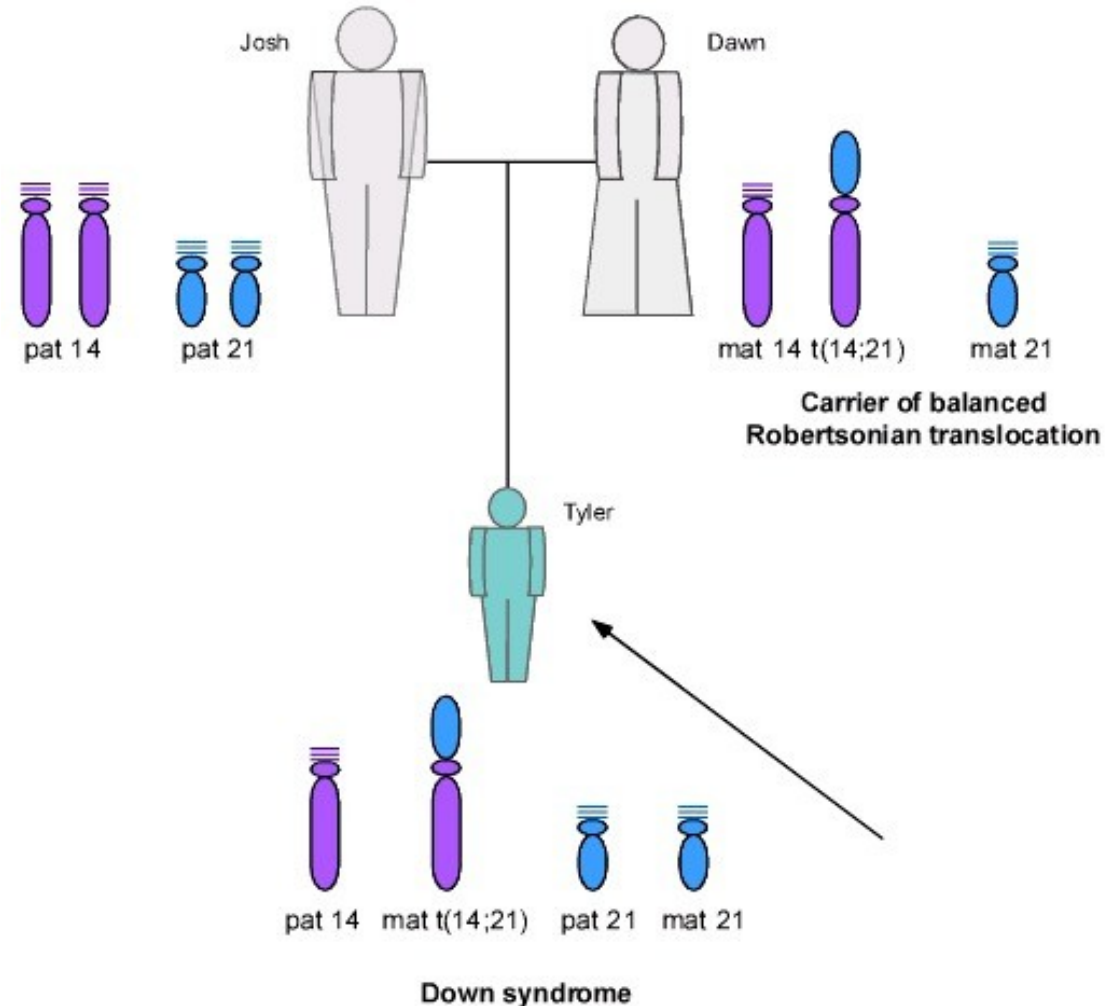
- jde o Robertsonské translokace, u nichž došlo k fúzi dvou akrocentrických chromozomů

- Mozaiková forma (1-3%)**

- nadbytečný chromozom 21 nese pouze určitá linie buněk

Robertsonská translokace

- Vzniká fúzí dvou akrocentrických chromozomů, v případě Downova syndromu chromozomu 21 s chromozomem 14 či 15
- Balancovaná chromozomová aberace, bez klinické manifestace u hostitele
- Hrozba trizomie 21 u potomků



Prevalence Downova syndromu

- Prevalence prenatalně diagnostikovaných případů Downova syndromu se ve sledovaném období plynule zvyšuje (4,79-17,73 na 10 000 živě narozených)
- Naopak prevalence u narozených klesá (7,79-3,31 na 10 000 živě narozených)
- Prenatální záchyt Downova syndromu se ve sledovaném období (1994-2009) zdvojnásobil – ze 40% na 80%

Proč prevalence roste?

- 1.) Využívání nových a účinnějších metod prenatalní diagnostiky, posun diagnostiky DS do časnějších fází těhotenství
- Průměrné gestační stáří plodu v momentě diagnózy Downova syndromu se snížilo z hodnoty 19,57 týdne v roce 1996 na 15,55 týdne v roce 2011
- 2.) Sociodemografické změny
- Značný nárůst věku rodiček **ve skupině nad 35 let** věku. V roce 1994 patřilo do této věkové skupiny pouhých 4,36% žen, v roce 2011 to bylo již 17,03%

Genetické vyšetření Downova syndromu – prenatální diagnostika

- Jediné metody, pomocí kterých lze v současnosti Downův syndrom s jistotou prenatálně diagnostikovat,
- **je stanovení karyotypu plodu**
- **amniocentéza** (odběr vzorku plodové vody), **chordocentéza** (odběr choriových klků) a **kordocentéza**.
- Podrobnosti – viz. dále (Prevence)

Vyšetření rizika Downova syndromu

- Ultrazvukové vyšetření
- vyšetření tzv. nuchální řasy, prováděné ideálně v 13. týdnu těhotenství.
- 70% plodů s Downovým syndromem má na šíji významný otok způsobený nadměrnou kumulací tekutiny
- UZ detekovatelné vrozené vývoj. vady, srdeční vady...

Genetické vyšetření Downova syndromu

- Kombinovaný test
- Je kombinací **analýzy krve**, prováděné v 10.-11. TT (placentární hormony PAPP-A, Beta-HCG) a **ultrazvukového vyšetření (12.-14. TT)**
- Nejpřesnější metoda screeningu Downova syndromu v těhotenství, výsledek je těhotné sdělen hned po provedení UZ vyšetření.
- Není hrazen z veřejného zdravotního pojištění (považován za nadstandart), cena se pohybuje zhruba v rozmezí 600-1500 Kč.

Genetické vyšetření Downova syndromu

- Integrovaný test
- Společné vyhodnocení výsledků vyšetření 1. a 2. trimestru
- Hodnotí **věk těhotné, PAPP-A a NT** (1. trimestr) a hladiny **AFP, hCG, uE3 a inhibinu A** (2. trimestr)
- Kromě Downova syndromu stanovuje i riziko Edwardsova a Patauova syndromu
- Díky problematickému provedení (definitivní výsledek až v 2. trimestru) se prakticky nepoužívá
- V ČR se používá modifikovaná varianta – **sekvenční test** – v případě positivity testu v prvním trimestru je těhotné nabídnuta karyotypizace (CVS).

Genetické vyšetření Downova syndromu

- Biochemický screening
- **PAPP-A**: Protein, produkováný nejprve trofoblasty, později rostoucí placentou. Během fyziologického těhotenství hladina tohoto proteinu narůstá až do porodu.
- **Nízké** hladiny: riziko Downova syndromu, riziko potratu
- **Lidský choriový gonadotropin (hCG)**: stanovuje se koncentrace volné beta-podjednotky
- Pro nebezpečí DS (a jiných vrozených vad) svědčí hodnoty **vyšší** než referenční

Genetické vyšetření Downova syndromu

- Biochemický screening
- **AFP (alfafetoprotein)**: Specifický fetální alfa-globulin, jeho hladina s narůstajícím stářím těhotenství fyziologicky klesá v plodové vodě a narůstá v mateřském séru
- **Snížené** hodnoty oproti normě: Vyšší riziko výskytu Downova syndromu u plodu.
- **uE3 (nekonjugovaný estriol)**: Další z prognostických markerů; **snížení** jeho koncentrace v mateřské krvi signalizuje zvýšené riziko DS u plodu

Genetické vyšetření Downova syndromu

- Úhrada screeningu pojišťovnou:
- **Screening v 1. trimestru** (kombinovaný test) není hrazen z veřejného pojištění, některé pojišťovny (např. VZP, Česká průmyslová zdravotní pojišťovna aj.) však poskytují těhotným různě vysoký příspěvek.
- Neplatí pro všechna pracoviště – každé může mít s pojišťovnou jinou smlouvu na stejnou činnost....
- **Není pro údaje o systému screeningu DS zásadní!**
- **Triple test** (16.-17. tt) je hrazen ze zdravotního pojištění, nicméně pro relativně vysoké procento chybných výsledků je tendence od něj upouštět.

Genetické vyšetření Downova syndromu

- 2.) Prenatální stanovení rizika

- Neinvazivní metody sloužící ke stanovení **rizika** výskytu Downova syndromu analýzou DNA plodu v plasmě z krve matky
- Fungují na principu statistického zhodnocení podílu standardizovaných volných fragmentů DNA plodu v mateřské plasmě odpovídajících sledovaným chromozomům.
- Pokud se relativní zvýšení četnosti fragmentů určitého chromozomu blíží polovině hodnoty fetální frakce, je vysoce pravděpodobná přítomnost patologie.
- Screening s vysokou senzitivitou, při pozitivě je třeba doporučit metody invazivní prenatální diagnostiky
- MaterniT21, Verify, Harmony Prenatal, Panorama Prenatal, Prenascan.
- V současnosti nejsou v ČR hrazené zdravotními pojišťovnami

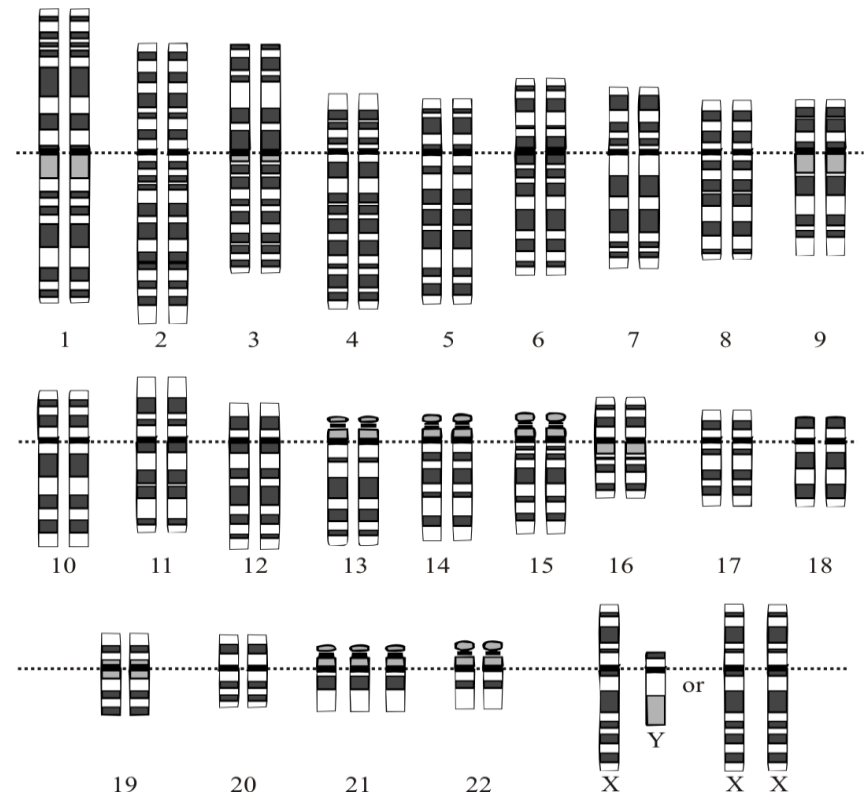
Genetické vyšetření Downova syndromu

- Indikace prenatálního NIPT screeningu
- Po 12. týdnu těhotenství v případě:
 - Zvýšeného rizika trisomie 21. chromosomu (společně s trisomií 13. a 18. chromosomu)
 - Atypického výsledku screeningu s hraničním rizikem
 - Věku nad 35 let
 - Obav o osud gravidity
 - Suspektního závěru genealogické studie
 - (Viz.: <http://www.prenatal.cz/index.php?id=140>)

Genetické vyšetření Downova syndromu

■ 3.) Postnatální diagnostika

- Při přítomnosti typického fenotypového projevu Downova syndromu je ke konečné diagnostice použito ověření karyotypu narozeného dítěte



Možnosti léčby

- Downův syndrom nelze vyléčit, léčíme pouze symptomy
 - VVVS se řeší chirurgicky
 - vyšetření funkce zraku i sluchu
 - celková hypotonie (zlepšuje se s věkem a cvičením)
 - kontrola funkce štítné žlázy
- Nemocní s Downovým syndromem se dožívají v průměru 50 let, záleží na socio-ekonomických podmínkách, kde žijí.

Prevence a diagnostika

- Prenatální diagnostika u žen starších 35 let (zvýšené riziko chromozomálních aberací)
- **Primární musí být vždy konzultace možností, pak až invazivní vyšetření**
- **Odběr choriových klků**
 - Transabdominálně mezi 11. a 13. gestačním týdnem
- **Amniocentéza**
 - odběr vzorku plodové vody pomocí jehly přes břišní stěnu pod kontrolou ultrazvuku (mezi 16. a 18. týdnem těhotenství)
 - kultivace -> karyotyp
- **Kordocentéza**
 - punkce pupečníku a odběr fetální krve z pupečnickové vény pod ultrazvukovou kontrolou (od 18. týdne těhotenství)
- Možnost předčasného ukončení těhotenství na doporučení odborníka do 24. týdne těhotenství
- Diagnostika stanovením karyotypu

Etické a právní aspekty

- Potrat x dokončení těhotenství
- Invazivní vyšetření a následný abortus
- Chybná diagnostika s falešně pozitivním výsledkem – **naštěstí je toto riziko minimální**

Děkujeme za pozornost!

- Zdroje:

http://www.wikiskripta.eu/index.php/Down%C5%AFv_syndrom

<http://www.downuvsyndrom.cz/>