

Prader-Willi syndrom

1050 3. úroveň KIKoř profesor A. Prader, doktor A. Leckert a doktor H. Willi



Řuriřov G., Knotkov K., Orřulov K., Obřelov M., Mertov A., Mořřek F.

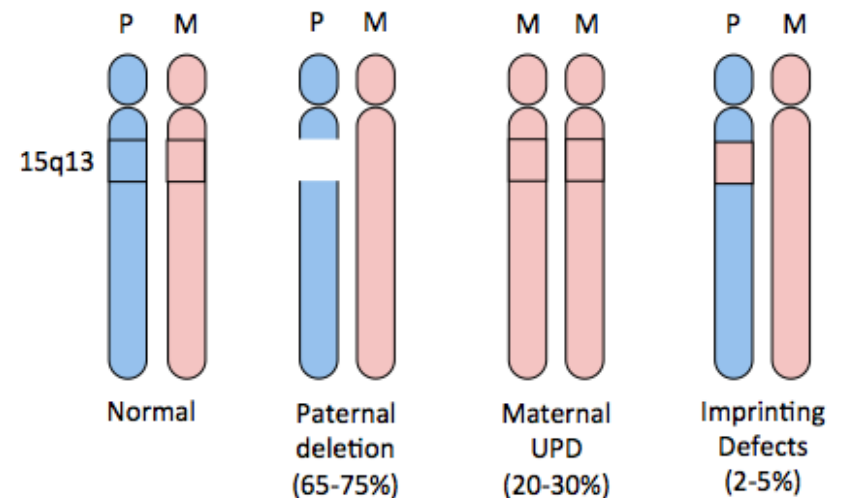
Prezentace není dobře opravena – není zcela vhodn ke studiu RG

Příčinou PWS je **genetická vada - porucha 15. Chromozomu**. Geny zodpovědné za PWS jsou na 15. chromozomu uloženy v oblasti značené jako **15q11-q13**.

ZMĚNA GENETICKÉ INFORMACE:

- **delecí** - chybění kritické části chromozomu 15 děděného po otci (70%)
- **uniparentální disomii** - oba 15. chromozomy zděděné po matce, místo aby byl jeden od každého z rodičů (30%)
- **mutací** - paternální geny dané oblasti jsou poškozené (nebalancované translokace)

Prader-Willi syndrome : Genetic mechanisms



<http://www.genetics4medics.com/prader-willi-syndrome.html>

RIZIKO PRO PŘÍBUZNÉ

- nejčastější příčinou je vznik **sporadické mutace** (de novo)
- jde o dvě nejčastější formy genetické poruchy (**delece-70% a uniparentální disomie-30%**), které mohou vzniknout v kterémkoli zárodku
- **u většiny rodin s výskytem PWS je riziko pravděpodobného opakování menší než 1%**
- existuje malé procento případů kdy mají rodiče 50% riziko, že se jim narodí děti s PWS
- téměř 100% riziko u matek s robertsonovskou translokací (méně než 1% případů)
- lidé s PWS **většinou nemohou mít děti**, zpravidla spojeno s poruchou tvorby pohlavních hormonů

KLINICKÉ PROJEVY

- **Hypotonie především v kojenecké věku** + porucha příjmu potravy
- **hypogonadismus**
- **obezita (hyperfagie)** obvykle s nástupem po 2. roce
- **porucha funkce endokrinního systému a centrálního nervového systému** - problémy s učením, poruchy emočního a sociálního vývoje, nízký vzrůst, spavost a přejídání

charakteristický vzhled - oči ve tvaru mandle, úzké čelo, trojúhelníkový tvar horního rtu a malé ruce a nohy. Tito lidé mají sníženou svalovou sílu a mají problémy s koordinací pohybů a rovnováhou.

podprůměrná inteligence - IQ 70, lépe zvládají čtení a psaní než početní úlohy a abstraktní myšlení



PREVALENCE

- 1:15 000 narozených v ČR
- 1:10 000-30 000 ve světě
- stejně postiženy dívky i chlapci
- nejčastěji spontánní mutace



TERAPIE, PREVENCE

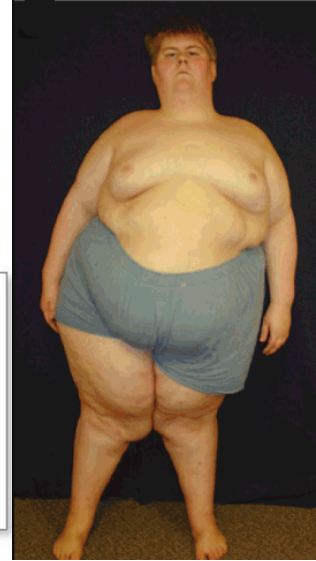
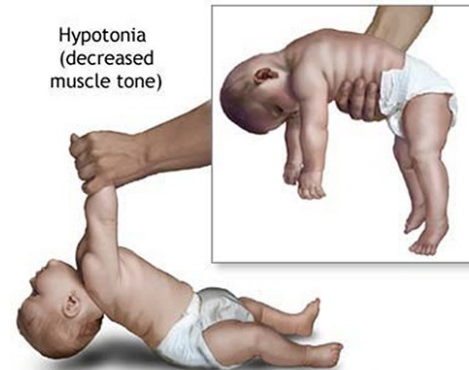
- **kauzální léčba neexistuje!**

- **nutná komplexní terapie**

- prevence obezity, alternativní způsob výživy – nutriční terapeut
- léčba růstovým hormonem (zlepšuje konečnou výšku, zvyšuje podíl aktivní tělesné hmoty)
- substituce pohlavních hormonů
- ortopedické kontroly páteře a končetin (skolióza), rehabilitace (svalová hypotonie)
- logopedie, psychologie
- stomatologické a endokrinologické kontroly

- **preventivní opatření**

- detekci mikrodelečních syndromů –nutno vyšetřit uniparentální disomii 15 (U PWS se jedná o maternální)
- testování UPD chromozomu 15 má smysl při mnoha prenatálních diagnostických stavech (při placentálním mosaicismu, homologní nebo nehomologní Robertsonské translokaci...)



MOŽNOSTI GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ PWS ?

- Většina případů P-W syndromu se vyskytuje sporadicky, je proto obtížné detekovat při prvním výskytu v rodině

- PW a Algenman vzniká – delece, uniparentální dizomie, změna imprintingu a chromosomální přestavby

Prenatální odběry

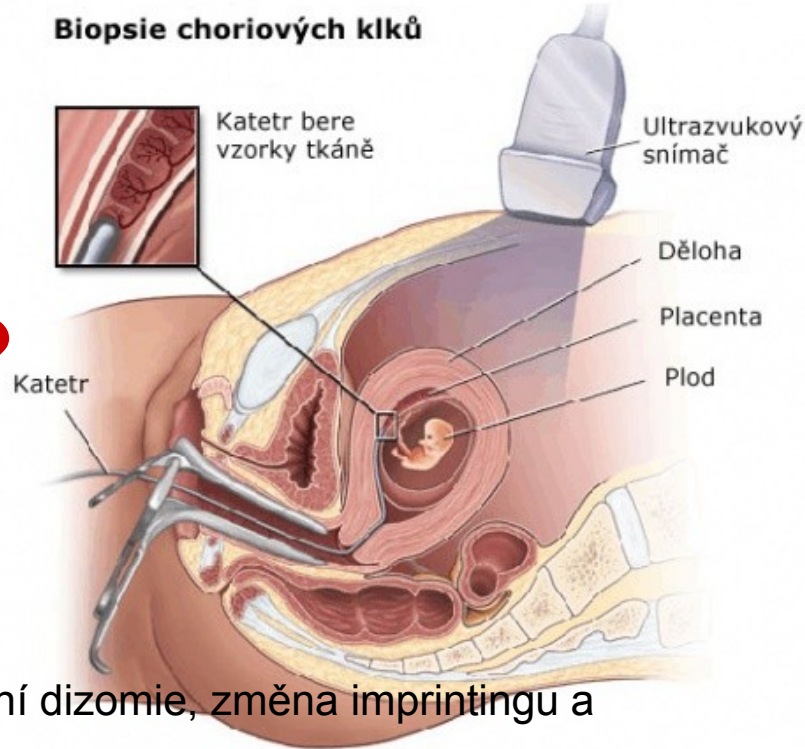
- choriové klky → 11.-14. t.g.

- amniocentéza → 15.-18. t.g.

- kordocentéza – odběr fetální krve z pupečníku → po 20.t.g.

Obecné Indikace k invazivnímu prenatálnímu vyšetření:

- Nosičství balancované chromosomové aberace u rodičů
- Vrozená chromosomová aberace v rodině, v předchozím těhotenství
- Monogenně dědičné onemocnění v rodině



MOŽNOSTI GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ

Postnatálně – **postup je špatně**

Vyšetření karyotypu a mol. cytogenetické metody (FISH, nebo DNA analýza metodou MLPA či jinou – při přidání Heparinu těžko budeme pracovat s DNA, tam musíme dát do zkumavky EDTA!!

-odběr periferní krve (odběr do zkumavky s heparinem, získání DNA z lymfocytů) a použití pro cytogenetické nebo molekulární metody diagnostiky

-Vyšetření postižených dětí, po průkazu P-W i jejich rodičů a sourozenců, případně příbuzných (rodič může být nositelem balancované translokace), protože mohou být rovněž postiženi P-W

Indikace k vyšetření- **obecné!**

- pacienti s psychomotorickou retardací, pacienti s mentální retardací
- anomálie vnitřního a zevního genitálu, poruchy pohlavního vývoje

MOŽNOSTI GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ

Analytické metody

1) FISH

- mikrodelece se projeví absencí hybridizačního signálu v oblasti 15q11-13

2) **HR-CGH – obvykle nelze** a aCGH

- vysoká rozlišovací schopnost, ale časově náročná

3) DNA-metylačná analýza

- relativně rychlá, avšak samotná nerozliší delece od uniparentální dizomie a imprintingových mutací

4) analýza STR polymorfismů pomocí PCR

- sledování polymorfních extra anebo intragenových míst v oblasti 15q11-13

ETICKÉ A PRÁVNÍ ASPEKTY- obecné

- Informovaný souhlas:
 - Pouze uvedené vyšetření
 - Uvedení příjemci výsledků
 - Následná manipulace s DNA materiálem
- Samostatná evidence/databáze
- Možnost předání výsledků **skrze?** pacienta

Informovaný souhlas pacienta s genetickým vyšetřením ve FN Brno:

[2012 - Informovaný souhlas s genetickým vyšetřením](#)

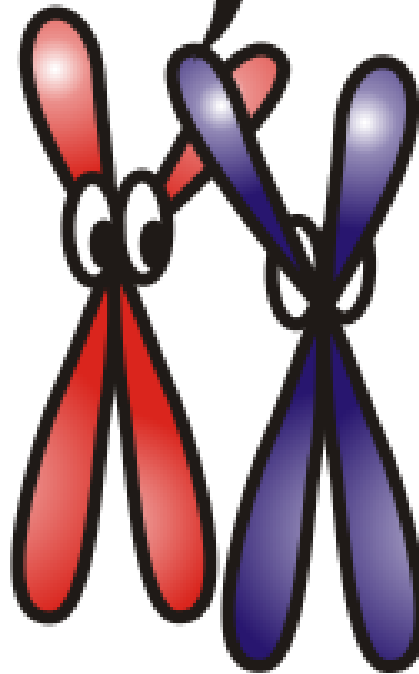
Pořad o PWS

<http://www.ceskatelevize.cz/porady/1095946610-diagnoza/101-prader-willi-syndrom/video/>

Děkujeme za pozornost

Recombination

We gonna have sex!
High five, Bro!



Stripped Science

strippedscience.com