

# Lékařská genetika a neurologie

Renata Gaillyová  
LF MU 2014

PQRSTUVWXYZABCDEFGHIJKLMNOP

- Mentální retardace
- Neuropathie
- Myopathie
- Poruchy chování
- Vrozené chromosomové aberace
- Syndrom fragilního X chromosomu
- Neurofibromatosa
- Tuberosní sklerosa
- Metabolické poruchy.....

E  
U  
R  
O  
L  
O  
G  
O  
H  
E

# Možnosti genetického poradenství

- Spolupráce při diferenciální diagnostice
- Informace rodin o genetickém riziku
- DNA/RNA diagnostika
- Informace o primární a sekundární prevenci
- Informace o možnostech prenatální dg.
- Prenatální diagnostika
- Vyhledávání osob v riziku, vyhledávání přenašečů (AR) a přenašeček (XR)
- Presymptomatické testy

# Neurologická onemocnění a genetické poradenství

- Nervosvalová onemocnění
- Onemocnění CNS
- Vrozené vývojové vady CNS
- Poruchy mentálních funkcí
- Poruchy chování
- Neuropathie
- Vrozené chromosomové aberace
- Syndrom fragilního X chromosomu
- Metabolické poruchy

# Neurologická onemocnění na OLG

- Počet pacientů vyšetřených v laboratoři DNA se v posledních 5 letech pomalu zvyšuje od asi 1000 do současných více než 2000 ročně
- Pro neurologická onemocnění je indikována DNA analýza u cca 150 - 300 pacientů ročně tj. asi 15%
- Většinu vyšetřených představují osoby v riziku onemocnění či přenašečství choroby

# Svalové dystrofie

Duchenne	XR
Becker	XR
Emery-Dreifuss	XR
Duchenne like	AR
Limb-girdl- Erb	AR
Cong. Musk. Dystr.	AR
Facioscapulohumer	AD
Distal	AD
	AD
Adult-limb-girdl	AD
Myotonic. Dystr.	AD (+anticipace)

# Guillaume-Benjamin-Amand Duchenne (de Boulogne)

- Fransouzský neurolog a fotograf (1806-1875), který v roce 1868 poprvé popsal svalovou dystrofii, dnes označovanou jako Duchennova
- Onemocnění je způsobeno chybou v genu pro bílkovinu dystrofin, která je v každé svalové buňce, u pacientů s DMD tato bílkovina chybí nebo má chybnou funkci – někdy hovoříme o dystrofinopathii

# Duchenneova/Beckerova svalová dystrofie (D/BMD)

- Dědičnost XR
- Výskyt především u chlapců
- Projev od předškolního věku, postupně progredující svalová slabost především pánevního pletence (pády, neobratnost), hyperlordosa, „šplhání“, ztráta samostatné chůze...respirační potíže, nutná podpora, skoliosa - operace, komplexní potíže u pacienta upoutaného na invalidní vozík později na lůžko
- Frekvence cca 1/3000 chlapců
- Mírnější forma Beckerova svalová dystrofie (1/18000)



# Diagnostické možnosti

Neurologické vyšetření

EMG

Jaterní testy, CK

Svalová biopsie

Detekce bílkoviny dystrofinu

FISH

DNA analýza

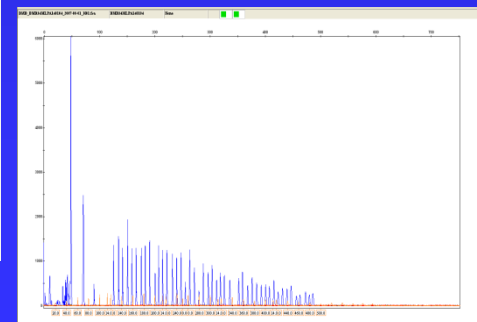
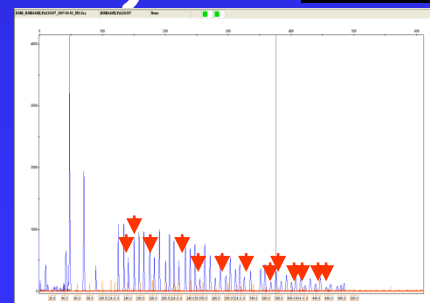
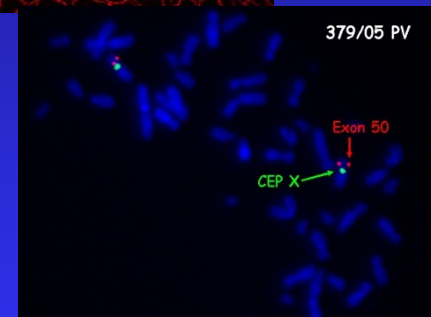
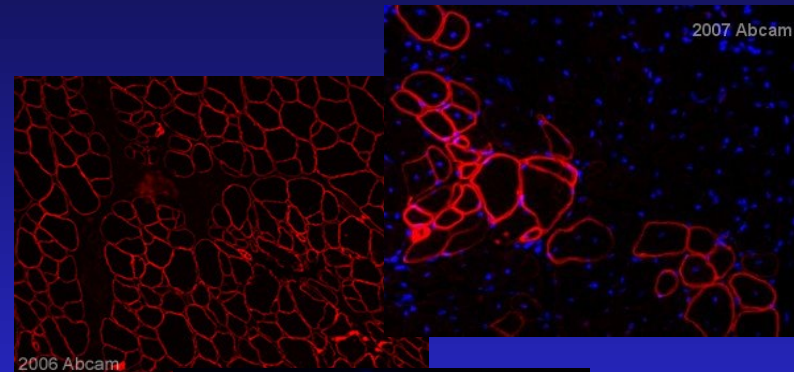
MLPA (detekce delecí a duplikací)

Sekvenování

Potvrzení dg. u pacientů

Vyhledávání přenašeček

Prenatální a preimplantační dg.



# Prenatální diagnostika

- Genetické poradenství
- Vyšetření rodiny před plánováním dalšího těhotenství  
- známá genetická příčina onemocnění
- Vyšetření DNA získané z biopsie choriových klků  
nebo z buněk z plodové vody
- DNA analýza - detekce mutace - příčiny nemoci u plodu
- Preimplantační genetická diagnostika - zjištění nemoci u embrya po umělém oplodnění

# Parent Project

- Parent Project (Projekt rodičů) je sdružení rodičů a blízkých, jejichž děti se narodily se svalovou (muskulární) dystrofií Duchenne/Becker (DMD/BMD).



# Parent project

- Finančně podporujeme výzkum a budoucí léčbu Duchenne/Beckerovy svalové dystrofie (DMD/BMD) v České republice.
- Získáváme finanční prostředky od státních a soukromých organizací v zájmu zajištění všech cílů uvedených ve stanovách organizace.
- Získáváme, zpracováváme a předáváme informace rodičům i odborné veřejnosti o výzkumu DMD/BMD a základní i specializované péči.

# Spinální svalová atrofie (SMA)

- Dědičnost autosomálně recesivní
- Způsobeno mutacemi v genu SMN1 (5q12.2-13.3), obvykle delece exonu 7
- Typ I, II a III - různá závažnost
- Modifikace klinického projevu podle počtu kopií genu SMN2
- Diagnostika DNA analýzou
- Prevalence 1/6000-1/8000
- Svalová hypotonie, prenatálně někdy snížené pohyby plodu, nástup obvykle u typu I v časném kojeneckém věku, nutná podpora dýchání, respirační selhání
- Terapie ? - Valproát podáván asi u poloviny pacientů, efekt není zcela přesvědčivý

# Spinální svalová atrofie (SMA)

- Riziko opakování onemocnění u sourozenců 25%, rodiče jsou obvykle zdraví nosiči dispozice, 50% sourozenců jsou zdraví nosiči jedné mutace
- Vyhledávání homozygotů - nemocných - diagnostika
- Prenatální nebo preimplantační genetická diagnostika v rodinách s výskytem nemoci
- Vyhledávání zdravých přenašečů v rodinách s výskytem nemoci i preventivní vyhledávání přenašečů v nerizikové populaci
- Ve FN Brno plánováno zavedení „klinického dne pro pacienty s nervosvalovým onemocněním“ - spolupráce specialistů se sociální pracovnící a patientskou organizací



# Kolpingova rodina Smečno

... přispět k plnohodnotné integraci nemocných do společnosti.

- Podporuje rodiny s pacienty s onemocněním spinální muskulární atrofie a jejich plnohodnotnou integraci do společnosti.
- Podílí se na integraci lidí se zdravotním handicapem tak, aby člověk zůstal ve svém přirozeném prostředí a nesnižovala se kvalita jeho života.
- Podporuje a rozvíjí soběstačnost lidí s onemocněním a podporuje členy jejich rodin.
- Půjčuje kompenzační pomůcky.

# Kongenitální myopatie

Nemalin. myop.	AR nebo AD
Centronuklear	XR letal, AD. AR
Central core	AD
Cong. fibre t. dispr.	?
Cong. musk. dys.	AR, heterog.
Cong. myotonic. d.	AD, maternální



# Metabolické myopatie

mitochondriální	heterogenní
Def. cytochrom ox.	AR
Late onset +ophthalmoplegia	AD někdy
Luft type	sporad., mitoch.
Kearns- Sayre	??, větš. sporad.
Carnit. palm. t.def.	AR
Mc Ardle	AR
Jiné glykog. ,ne 8	AR

# Myotonické syndromy

MD 1, MD 2	AD
M.C.Thompson	AD
M.C. recesivní typ	AR
Param. Cong.	AD
Per. Par. Hypo Ca	AD
Normo Ca	AD
Schwarz-Jampel	AR

# Myotonická dystrofie 1

- AD
- lokalizace 19q13,2
- Expanze tripletu CTG
- Přímá DNA diagnostika
- Široké spektrum klinických příznaků
- Kongenitální forma se závažným klinickým průběhem

# Myotonická dystrofie 2

- AD
- Vzácnější typ
- Lokalizace na chromosomu 3
- Expanze CCTG
- Klinické projevy bývají mírnější
- Nemá kongenitální formu

## Sekvenování nové generace

- Nyní je možno u pacientů s nejasnou klinickou diagnosou nervosvalového onemocnění využít ve FN Brno na pracovišti CMBGT IHOK analýzu 42 genů spojených s nervosvalovým onemocněním v rámci jednoho vyšetření
- Současně je analyzováno 24 pacientů

# Nemoci CNS

- Huntingtonova choroba AD
- Sclerosis multiplex
- Parkinsonismus
- Rettův syndrom XD?
- Neurofibromatosis I, II AD
- Sclerosis tuberosa AD

# Huntingtonova choroba

- AD dědičnost, 4p, amplifikační mutace CAG
- frekvence asi 4-7 na 100 000
- první příznaky většinou mezi 30-40 rokem
- není terapie
- diagnostické testy
- presymptomatické testy
- testy u osob s iniciálními příznaky
- genetické poradenství, protokolární postupy

# Huntingtonova choroba

- Huntingtonova choroba je poměrně vzácné onemocnění
- postihuje přibližně 5 až 8 lidí ze 100 000
- v ČR tedy můžeme předpokládat asi 500 - 800 takto nemocných
- dědičnost je autosomálně dominantní
- porucha IT genu na 4. chromosomu, který kóduje příznačně pojmenovaný protein Huntingtin
- v sekvenci Huntingtinu je od pozice 18. aminokyseliny řada glutaminů kódovaných tripletem CAG, takové opakované uspořádání na molekulární úrovni si přímo říká o problémy, Huntingtin „se porouchá“, když má na zmíněném místě příliš mnoho glutaminů
- takovou mutaci označujeme jako expanzi



# Huntingtonova choroba

- Normálně fungující formy Huntigtinu mají v řadě glutaminů 6-34 těchto aminokyselin
- S třicátým pátým glutaminem přicházejí problémy
- Čím více glutaminů resp. CAG tripletů pacient má, tím dříve se Huntingtonova choroba projeví
- Klasická trias : chorea-demence-dědičnost

TRINUKLEOTIDOVÁ  
REPETICE CAG  
S AMPLIFIKACÍ U HN

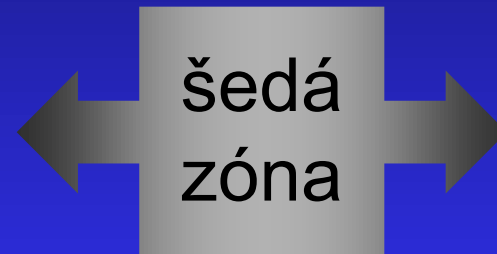


NESTABILNÍ  
MUTACE

Horní hranice  
normy  
27-34 repeticí

nedojde k HN  
nespecif. riziko pro  
potomky

27 - 39  
repeticí



Neúplná  
penetrance  
36-39 repeticí

nemusí, ale může  
dojít k HN

40 a více repeticí  
úplná penetrance mutace, 50% riziko pro  
potomky

# MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ TESTY NA HN



Diagnostický test

Prediktivní test

presymptomatický

prenatální

Osoba má projevy  
onemocnění

Test před projevem  
onemocnění

# Společnost pro pomoc při Huntingtonově chorobě



- Pozdní DNA diagnostika
- Asociované problémy
- Etické
- Psychologické
- Sociální
- Prenatální diagnostika
- Preimplantační genetická diagnostika



Společnost pro pomoc při Huntingtonově chorobě

[www.huntington.cz](http://www.huntington.cz)

# 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

# NF I - klinické projevy

- Skvrny café au lait - 6 a více o průměru nad 1cm
- mnohonásobné pigmentové anomálie
- četné fibromy nebo neurofibromy, jiné intra- či subkutánní dysplastické nádory, tu podél nervových kmenů, tu jiných orgánů
- časté neurologické nebo oční poruchy
- často anomálie skeletu
- PMR asi v 10%
- makrokranie, neurofibrom víčka, zákal rohovky, Lishovy uzlíky na iris

# NF I - DNA analýza

- Gen NF I - 60 exonů
- Nejsou známa místa s vyšší frekvencí mutací
- 50% onemocnění způsobeno de novo mutacemi
- Mutace v tumor - supresorovém genu

# Interdisciplinární spolupráce

- Specializovaná vyšetření dítěte a rodičů event. dalších příbuzných - kožní, oční, neurologické, rtg, CT, MRI
- Dispenzarizace nemocného, pravidelné kontroly včetně zobrazovacích metod a preventivní onkologie



# Základní diagnostická kritéria NF I

(Pro diagnózu je nutná přítomnost dvou a více z následujících příznaků.)

- skvrny barvy bílé kávy ( u dětí pět a více skvrn o průměru 0,5cm a více, u dospělých 6 a více skvrn o průměru nejméně 1,5 cm)
- dva a více neurofibromů jakéhokoli typu nebo jeden plexiformní neurinom
- mnohočetné axilární nebo inguinální pihy
- dysplázie sfenoidálního křídla nebo kongenitální ohnutí nebo ztenčení kortikální části dlouhých kostí (s nebo bez pseudoarthrosy)
- gliom optického nervu bilaterálně
- dva a více Lishových nodulů (hamartom duhovky)
- příbuzný I. stupně s NF1 podle těchto kritérií

# Neurofibromatosa II

- AD
- lokalizace 22q11
- bilaterální / unilaterální neurinom acustiku, paraspinální neurofibromy, cataracta, neurinom acustiku u příbuzného prvního stupně
- DNA/RNA dg.

# Poruchy mentálních funkcí

- Demence
- Alzheimerova choroba
- Creutzfeldt-Jakobova choroba
  
- Mentální retardace

# Mentální retardace

- **Není diagnosa použitelná pro genetické poradenství**
- **Vylučujeme**
  - **Syndrom fragilního X**
  - **Vrozenou chromosomovou aberaci včetně mikrodelečních syndromů a subtelomerických delecí a submikroskoopických změn detekovatelných pomocí array CGH**
  - **Metabolickou poruchu**
  - **Genetický syndrom**

# Epilepsie

- **Heterogenní skupina**
- Primární - sekundární
- Zevní vliv - hereditární
  
- Absence - AD?
- Neonatální klony - sporad., AD, lok. chr. 20
- Myoklonie - AR?, neurodegenerativní onemocnění
- Parciální benigní - AD?

# Genetická rizika u idiopathické epilepsie

Nemocný	Riziko opakování v %
Jednovaj. dvojče	Asi 60
Dvouvaj. Dvojče	Asi 10
Sourozenec pod 10 let	6
Sourozenec nad 25 let	1-2
Sourozenec	2-5
1 rodič	4
1 rodič + sour.	Asi 10
Oba rodiče	Asi 15
populační	1

# Vrozené vývojové vady

- NTD, spina bifida
- Encephalokélé
- Hydrocephalus
- Mikrocephalie
- Makrocephalie
- Holoprosencephalie
- Agenesis corporis callosi
- Kraniostenosy

# Neurodegenerativní a metabolická onemocnění

- Fenylketonurie
- Leukodystrofie - AR, XR
- Strádatvé choroby - AR, AD
- Jiné - AR, XR, heterogenní



# Metabolická onemocnění

## Biochemická genetika

- Klinická a neurologická diagnostika
- Biochemická diagnostika
- Genetická diagnostika
- Terapie

# Další často vyšetřované nemoci

- Smith-Lemli-Opitz syndrom
- Wilsonova choroba
- Některé další dědičné poruchy metabolismu
- Fridreichova ataxie
- Spinocerebelární ataxie
- Hereditární motoricko-senzorické neuropathie (Charcot-Marie-Tooth)
- Kraniostenosy