

PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA

vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno
s podporou projektu OPvK



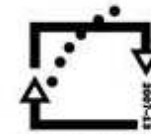
evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

zpracovala Mgr. Hanáková ve spolupráci s RNDr. Makaturovou a MUDr. Němečkovou



VYŠETŘOVACÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

Prenatální diagnostika – soubor vyšetření, metod a postupů využívaných v průběhu těhotenství k diagnostice vrozených vývojových vad plodu. Cílem prenatální diagnostiky je odhalit vrozené vady, které jsou neslučitelné se životem, jejich léčba není možná nebo je velmi obtížná.

- neinvazivní
- invazivní



NEINVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY - prenatalní screening

Screeningové vyšetření vrozených vad plodu je orientační metoda, která slouží k vyhledání těhotných žen se zvýšeným rizikem některých vrozených vad plodu.

- UZ vyšetření plodu
- biochemické vyšetření z krevního séra matky
- **kombinace těchto metod**

- NIPT (cff DNA)



Prenatální screening

- v každém těhotenství existuje riziko asi 3 – 5%, že plod ponese nějakou vrozenou vývojovou vadu (VVV) nebo genetické onemocnění – vady různé závažnosti
- toto riziko je platné i pro zdravé rodičovské páry bez genetické zátěže v rodině
- **prenatální screening je orientační metodou**, slouží k vyhledávání těhotných žen se zvýšeným rizikem některých VVV plodu
- v ČR je prenatální screening prováděn u všech těhotných
- neexistuje screeningový test, který by vyloučil všechny možné druhy VVV – kombinací různých testů lze odhalit VVV u plodu až u 65 – 95% případů (v závislosti na použité metodě či kombinaci metod)
- metodika screeningu se stále vyvíjí



Prenatální screening

1) VYŠETŘENÍ PLODU ULTRAZVUKEM

1. UZ vyšetření - 11.- 13.t.g. – zaměřen na časný záchyt VVV, některé VSV (vrozené srdeční vady) plodu

- určení stáří plodu (předpokládaného termínu porodu)
- určení velikosti plodu, počtu plodů

2. UZ vyšetření - 20.- 22.t.g. – zaměřen na odhalení VVV, VSV plodu

- je možné doporučit i speciální UZ vyšetření na dětské kardiologii (výskyt VSV v rodě, podezření na VSV plodu)

sledované markery: - **NT (nuchální translucence – šíjové projasnění)**

(VVV)

tloušťka kožní řasy na zadní straně krku plodu, hromadění tekutiny v této oblasti, u Downova syndromu vyšší hodnota NT

- **NB (nasal bone – nosní kůstka)** – chybění kůstky zvyšuje riziko VVV plodu



Prenatální screening

1) VYŠETŘENÍ PLODU ULTRAZVUKEM

3. UZ vyšetření - 30.- 32.t.g. - změření velikosti plodu, růstu plodu
- určení polohy placenty
 - určení množství plodové vody



Prenatální screening

2) BIOCHEMICKÝ SCREENING

(1) biochemický screening v I. trimestru – **11.- 13.t.g.** – z krevního séra matky

- sledované parametry: - **free β -hCG** (volná β podjednotka lidského choriového gonadotropinu)
- **PAPP-A** (pregnancy – associated plasma protein A – specifický těhotenský protein) – vysokomolekulární glykoprotein produkovaný placentou během gravidity, přechází do krve matky
- věk matky
- tělesná hmotnost matky

V kombinaci s UZ markery hodnotí výsledky počítačový program, který stanoví riziko VCA (vrozených chromosomových abnormalit) - Downův syndrom.

Falešná pozitivita testu – 5% (nižší než u BCH screeningu II. trimestru)



Prenatální screening

2) BIOCHEMICKÝ SCREENING

(2) biochemický screening ve II. trimestru (triple test) – 16.- 18.t.g.

– z krevního séra matky

- sledované parametry: - **AFP** (alfa-fetoprotein) - glykoprotein tvořený játry plodu, vyskytující se v malém množství v plodové vodě, z níž přestupuje do mateřské krve. Na základě hodnoty AFP v krvi ženy je možné uvažovat o odchylkách ve vývoji plodu (zejména rozštěpové vady neurální trubice s otevřenými defekty kůže)
- **hCG** (lidský choriový gonadotropin) – glykoprotein, v průběhu gravidity produkován trofoblastem placenty
- **uE3** (nekonjugovaný estriol) - hormon tvořený plodem a placentou. Je vylučován ledvinami plodu do plodové vody, část estriolu proniká do krevního oběhu matky, snížen u trisomií, extrémně snížen u X-vázané ichthyózy



Prenatální screening

2) BIOCHEMICKÝ SCREENING

(2) biochemický screening ve II. trimestru (triple test) – 16.- 18.t.g.

Test je zaměřen na:

- výpočet pravděpodobnosti výskytu VCA (vrozené chromosomové abnormality) – Downův syndrom (Edwardsův syndrom, Patauův syndrom)
- stanovení rizika rozštěpových vad páteře (NTD – neural tube defects) a defektů přední břišní stěny (AWD - anterior wall defects)
- SLOS (Smith-Lemli-Opitz syndrom – metabolická vada)

Výše individuálního rizika VVV je vypočítána počítačovým programem. pozitivní výsledek testu (extrémní zvýšení / snížení některého ze sledovaných biochemických markerů) neznamena přítomnost VVV – **pouze zvýšenou pravděpodobnost výskytu** (test má vysoké % falešné positivity) – pacientkám je doporučeno pokračovat ve vyšetření metodami invazivní prenatální diagnostiky



Prenatální screening

2) BIOCHEMICKÝ SCREENING

(2) biochemický screening ve II. trimestru (triple test) – 16.- 18.t.g.

obecně – patologické hodnoty:

- zvýšené riziko Downova sy – snížené AFP + zvýšené hCG

vysoká falešná pozitivita testu – přibližně 10%, většina těhotných s pozitivním výsledkem screeningu porodí zdravé dítě (příčinou falešně pozitivních výsledků může být i nepřesné datování těhotenství)

V případě pozitivního výsledku testu je doporučeno vyšetření metodou invazivní prenatální diagnostiky.



Prenatální screening

- **KOMBINACE NĚKOLIKA TESTŮ**
- **tendence nahrazovat screening II. trimestru screeningem I. trimestru**
(vyšší záchyt patologií při nízké falešné pozitivitě, dřívější získání výsledku)

možné kombinace testů:

- 1) BCH screening I. trimestru + UZ vyšetření plodu v I. trimestru – **kombinovaný screening**
– vysoký záchyt patologií při nízké falešné pozitivitě, časný výsledek
- 2) BCH screening I. + II. trimestru + UZ screening I. trimestru – **integrováný screening**
nebo sekvenční screening (výsledky lze sdělit v I. i II. trimestru – lepší pro psychiku těhotné) – nejvyšší záchyt patologií při nízké falešné pozitivitě
(některá pracoviště nedoporučují absolvování screeningu II. trimestru po absolvování testů v I. trimestru; je nutná vždy integrace – tj. zpracování výsledku v jedné laboratoři)



MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ PRENATÁLNÍ VYŠETŘENÍ NEINVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

screeningová metoda, pozitivní výsledek se doporučuje ověřit klasickou analýzou karyotypu plodu

detekce volné nebuněčné fetální DNA (cff DNA) v krevní plazmě těhotné NIPT (neinvazivní prenatální testování)

- PCR
- **cff DNA** (cell-free fetal/placental DNA) lze v krvi matky detekovat od 4. t.g.
- množství cff DNA stoupá během těhotenství
- vyšetření není časově omezeno
- cff DNA po porodu vymizí
- odběr PK těhotné, **izolace volné nebuněčné DNA**, lze odlišit volnou DNA plodu od mateřské volné DNA
- **detekce aneuploidií, mikrolečních syndromů, stanovení pohlaví plodu, Rh faktoru plodu, výjimečně patogenních de novo mutací – např. achondroplazie**



MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ PRENATÁLNÍ VYŠETŘENÍ

NEINVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

Vložit obrázek jak se snižuje množství cff DNA po porodu v krvi matky



INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

- biopsie choriových klků (CVS)
- odběr plodové vody (AMC)
- odběr krve plodu (CC)



Klinické indikace k prenatálnímu stanovení karyotypu invazivními diagnostickými metodami

invazivní metody vyšetření karyotypu plodu jsou indikovány **při vyšším riziku narození dítěte s VCA (vrozenou chromosomovou abnormalitou)**

- **věková indikace** (často v kombinaci s dalšími rizikovými faktory nebo i samostatně)
 - věk matky – 35-37 let v roce porodu
 - věk otce – nad 40 let (riziko vyššího výskytu monogenních chorob)
 - součet věku rodičů – nad 70 let
- **hodnoty biochemických markerů mimo normu (screening I., II. trimestru)**
- **VVV nalezené na UZ**
- **balancovaná VCA u rodičů**
- **výskyt VCA v rodině**
- **předchozí porod dítěte s VCA**



Riziko Downova syndromu v souvislosti s věkem matky

Riziko Downova syndromu u živě narozeného dítěte pouze na podkladě věku těhotné	
Věk	Odhad rizika
20 let	1 : 1923–1340
30 let	1 : 909–780
35 let	1 : 380–325
36 let	1 : 300–260
37 let	1 : 240–200
38 let	1 : 190–160
39 let	1 : 145–120
40 let	1 : 110–94

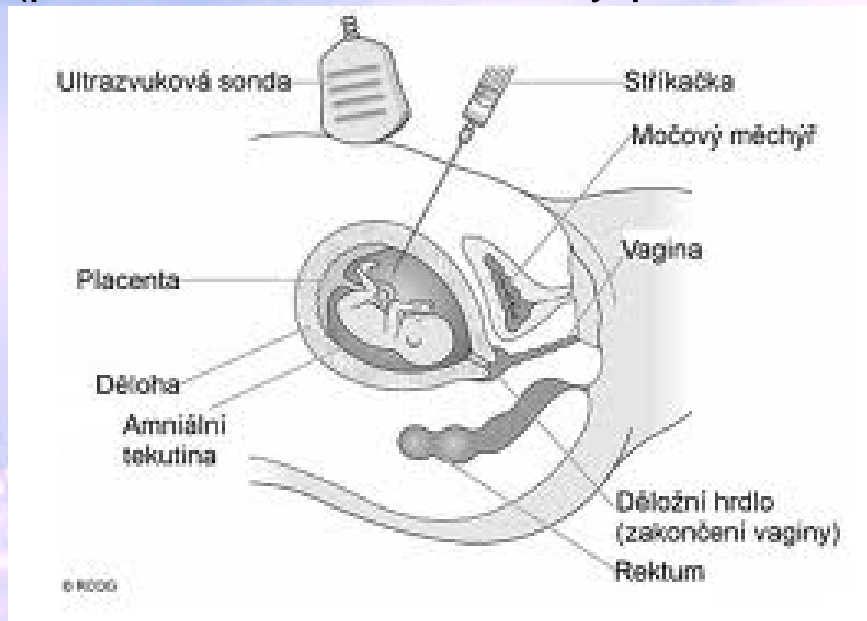
Tab. 1: Zvyšování rizika narození plodu s Downovým syndromem v souvislosti s věkem matky (Hájek Z. a kol. 2014)



ODBĚR PLODOVÉ VODY

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

- 1) odběr plodové vody (amniocentéza, AMC) – klasická 16.- 20. t.g.**
(punkce amniální tekutiny pod kontrolou UZ) 16-20 ml



počet odebraných ml
by měl odpovídat
týdnu gravidity

jsou analyzovány **amniocyty** (kožní **fibroblasty**, epiteloidní a fibroepiteloidní buňky) odloučené přímo z těla plodu (**buňky plodu**)

Obr. 1

PLODOVÁ VODA

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) odběr plodové vody (PV) - amniocentéza, AMC

funkce plodové vody: - prostředí pro pohyb plodu

- ochrana před vlivy zevního prostředí (nárazy, tlaky, zvuky)
- reguluje teplotu plodu
- polykání PV, vylučování moči – příprava trávicí soustavy na fungování po porodu
- zdroj informací o plodu

složení plodové vody: - je nažloutlá, při přenášení i nazelenalá

- 99% voda
- organické i anorganické látky – např. glukóza, bílkoviny, močovina, kreatinin, minerální látky, **buňky kůže** a gastrointestinálního traktu **plodu**



stanovení karyotypu plodu molekulárně genetické / cytogenetické metody

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) odběr plodové vody (PV) - amniocentéza, AMC

METODY STANOVENÍ PŘÍTOMNOSTI / NEPŘÍTOMNOSTI VCA
v kožních fibroblastech plodu:

- A-** STANOVENÍ KARYOTYPU (metodami klasické cytogenetiky)
analýza všech chromosomů v karyotypu (možnost odhalit i jiné chromosomové změny než u níže zmíněných metod)
- B-** PCR – (metody molekulární genetiky) - lze ověřit pouze hledanou patologii (počet chromosomů v páru) - 21,18,13,X,Y (+ další), nezjistíme případné další neočekávané změny v genetickém materiálu – QF – PCR
výsledek získán rychle
- C-** array-CGH (molekulární cytogenetika) - zjistí přítomnost nebalancovaného genetického materiálu u plodu (nutné srovnání s DNA rodičů)
neprovádí se u každého vyšetření, jen v indikovaných případech



Stanovení karyotypu plodu (ověření přítomnosti / nepřítomnosti VCA)

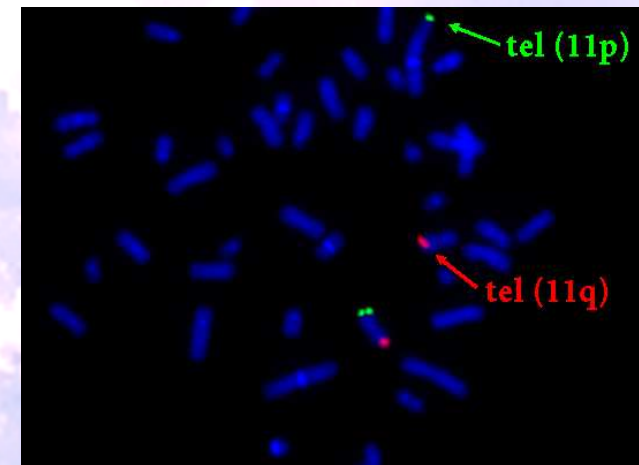
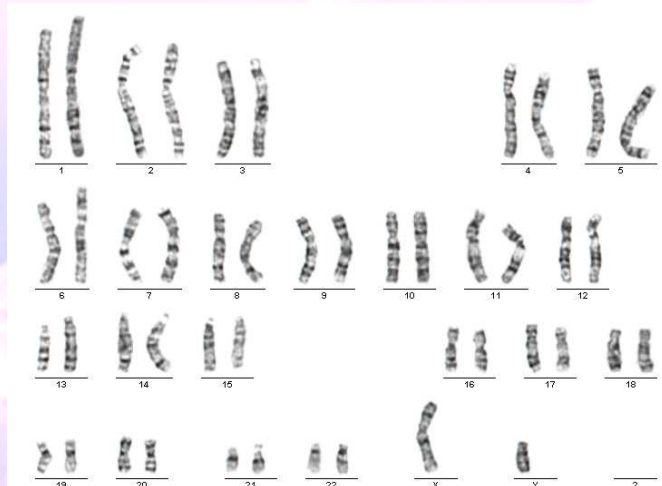
INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) odběr plodové vody (PV) - amniocentéza, AMC

METODY STANOVENÍ PŘÍTOMNOSTI / NEPŘÍTOMNOSTI VCA
v amniocytech plodu: - **délka kultivace PV přibližně 10 dnů**

- **A) - STANOVENÍ KARYOTYPU (metodami klasické cytogenetiky)**
+ následné potvrzení patologických nálezů metodou FISH (molekulární cytogenetika)

Obr. 2 (Dokumentace
OLG FN Brno)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – prenatální diagnostika

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) AMC – odběr plodové vody **A) -STANOVENÍ KARYOTYPU
mozaicismus - přítomnost 2 nebo více buněčných linií ve vyšetřované tkáni, které se liší karyotypem**

NE VŽDY SE JEDNÁ O PRAVÝ MOZAICISMUS

- přítomnost **pravého mozaicismu** u plodu (v těle plodu jsou přítomny 2 nebo více buněčných linií, jejichž karyotyp je odlišný) např. 45,X [5] / 46,XX [10]
- riziko vzniku **pseudomozaiky kultivačního původu** (kultivační artefakt nebo artefakt při přípravě preparátu) (např. přítomnost nadbytečného chromosomu nebo strukturní přestavby)
 - vyloučení kultivačního artefaktu - kultivace 2 paralelních kultur z AMC
 - opakovaný odběr (AMC, CVS)
- riziko **kontaminace mateřskou krví** při odběru - **po kultivaci nemůže ovlivnit výsledek karyotypu plodu**, protože buňky mateřské krve se nenakultivují v médiu specifickém pro kožní fibroblasty
- riziko **kontaminace mateřskou tkání (kůže, sliznice)** při odběru – **může ovlivnit výsledek karyotypu plodu**, kožní fibroblasty matky i plodu podléhají kultivaci



Prenatální molekulárně genetické vyšetření

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) AMC – odběr plodové vody B) – QF-PCR

QF- PCR z DNA plodové vody (choriových klků)

(Quantitative fluorescent polymerase chain reaction)

- výsledek 24 – 48 hodin
- multiplexní kvantitativní fluorescenční PCR
- rychlá diagnostika nejčastějších aneuploidií autosomů a gonosomů – 21, 18, 13, X, Y, případně dalších souvisejících se SA (15, 16, 22) – QF-PCR extend
- STR (short tandem repeats) mikrosatelitní markery v intronech genů (2-6 bp, opakování 2 – 100x) na chromosomech, je analyzováno více STR pro každý chromosom
- jedinci a alely různých genů se liší v počtu opakování STR
- délka fragmentu závisí na počtu STR opakování, množství produktu na množství templátové DNA – 2, 3 chromosomy, 1 chromosom
- PCR trvá až 4 hodiny, fluorescenčně značené primery – kapilární elektroforéza
- případnou kontaminaci krví matky lze touto metodou rozpoznat – netřeba odebírat krev matky



MOLEKULÁRNĚ CYTOGENETICKÉ PRENATÁLNÍ VYŠETŘENÍ

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) AMC – odběr plodové vody C) – array-CGH

Výsledek do 3 dní (z plné plodové vody = bez kultivace)

Array – CGH – DNA čipy odhalí nebalancovaný genetický materiál

- odhalí o 5,2% patologických nálezů více než klasická cytogenetika
- DNA pacienta se hybridizuje na sklíčko, na kt. jsou naspotovány sondy o známé sekvenci
- odhalí nebalancovaný genet. materiál na všech chromosomech
- detekce malých změn
- z AMC bez kultivace, tkáň potracených plodů (izolace DNA)
- potíže s interpretací nálezů – ne všechny musí souviset s postižením (polymorfismy bez fenotypového projevu - copy – number variants), nutné ověření nálezu u rodičů, ev. genotypovo-fenotypová korelace

Nelze zachytit – balancované přestavby

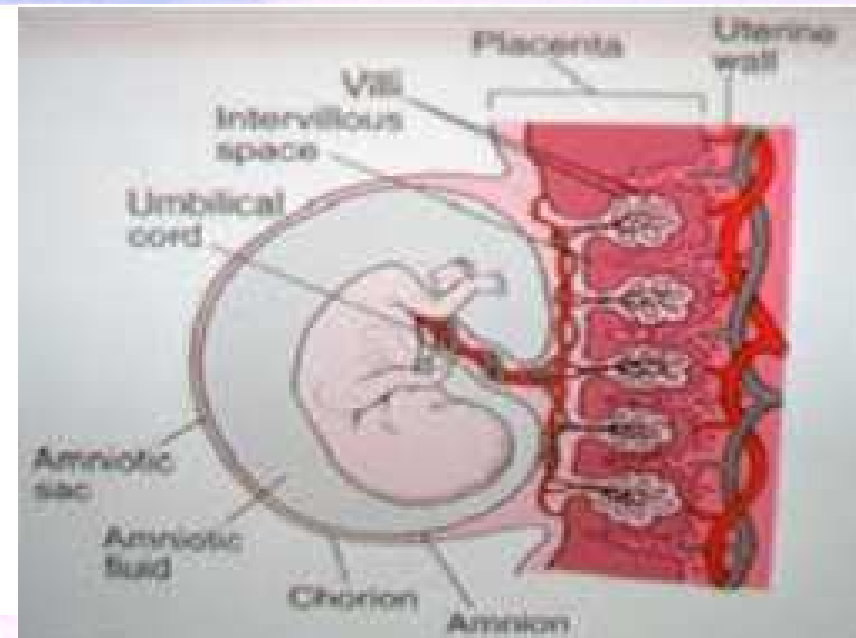
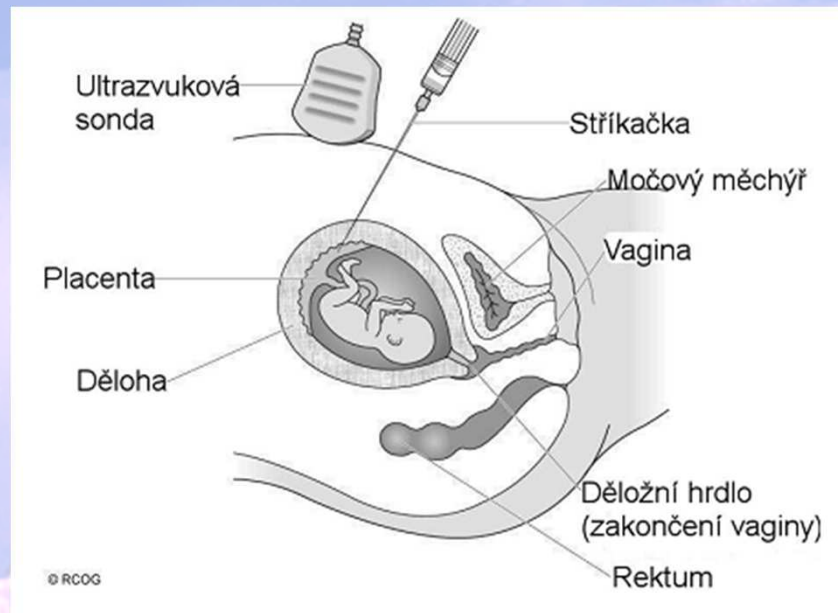
- polyploidie
- malé mozaiky menší než 10, 20%
- bodové mutace



ODBĚR CHORIOVÝCH KLKŮ

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS) – 11. – 14.t.g.



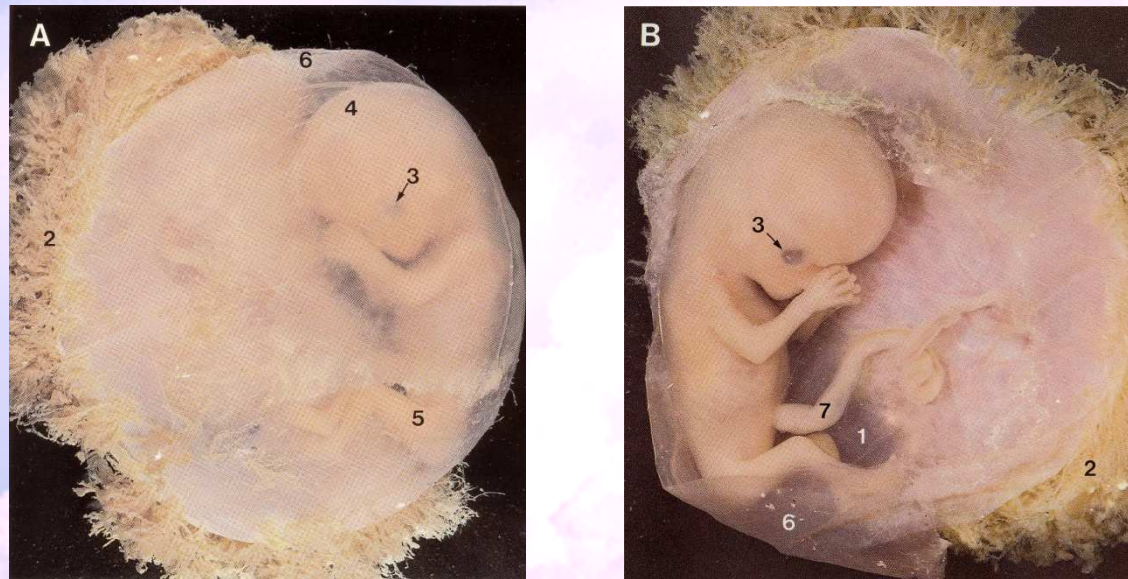
Obr. 3

CHORIOVÉ KLKY

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS) – **extraembryonální tkáň**

chorion – vnější obal kolem celého embrya, který se zvrásňuje do podoby klků



Obr. 4

CHORIOVÉ KLKY

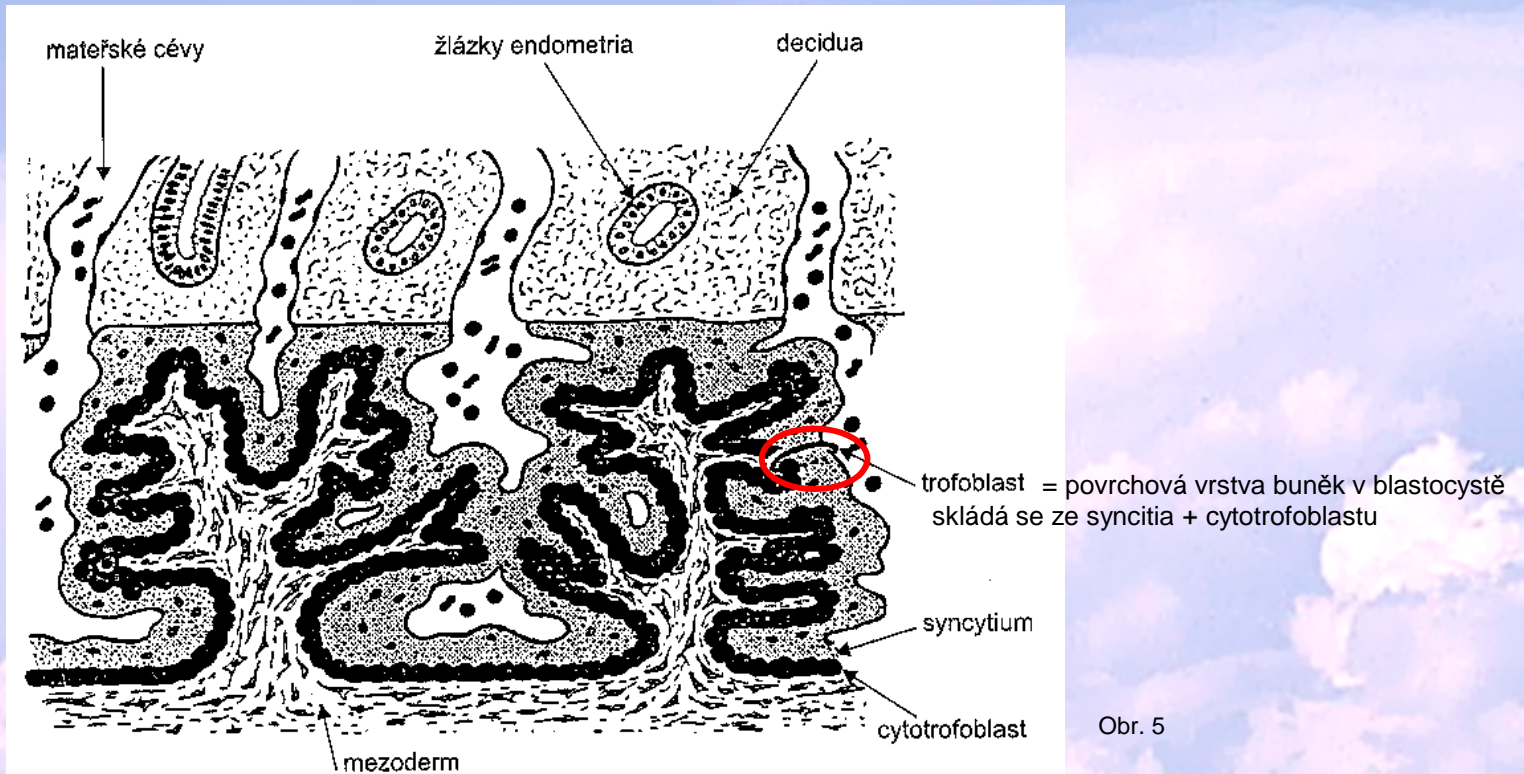
INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)

ve vývojové fázi blastocysty dochází k přichycení embrya k epitelu endometriální sliznice dělohy

povrchová vrstva buněk v blastocystě = trofoblast

chorion vzniká z trofoblastu



Obr. 5

Choriový klk: topografické znázornění dvou vrstev trofoblastu; dle Garreye (13)



CHORIOVÉ KLKY

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)

funkce choriových klků – placenta vzniká ze stěny děložní sliznice zanořením choriových klků do děložní sliznice
- choriové klky zvyšují povrch plodového obalu chorionu, umožňují příjem výživných látek z matčiny krve



klky připomínají paroží vysoké zvěře

Obr. 6

Stanovení karyotypu plodu Molekulárně genetické / cytogenetické metody

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)

METODY STANOVENÍ PŘÍTOMNOSTI / NEPŘÍTOMNOSTI VCA
v buňkách choriových klků:

- A** - STANOVENÍ KARYOTYPU (metodami klasické cytogenetiky)
- B** - z DNA choriových klků lze provádět molekulárně genetická vyšetření (PCR)
např. QF-PCR – stanovení aneuploidí
- nutno ověřit kontaminaci mateřskou tkání porovnáním s DNA z mateřské krve



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

kultivace materiálu

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)

DLOUHODOBÁ KULTIVACE:

- dlouhodobá kultivace 10 dnů (obdobně jako u plodové vody)
- riziko dlouhodobé kultivace – přerostou **buňky mateřské tkáně (kožní buňky, sliznice)**, kterou mohou být choriové klky kontaminovány (problém pokud je plod ženského pohlaví); prevence – pečlivé oddělení mateřské tkáně od choriových klků před kultivací
- z dlouhodobé kultivace získáváme **hezké chromosomy**
- kontaminace **mateřskou krví nevadí** – v T – lymfocytech neprobíhá mitóza v podmínkách kultivace choriových klků (je významné jen při izolaci DNA z choriových klků)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – prenatální diagnostika

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)

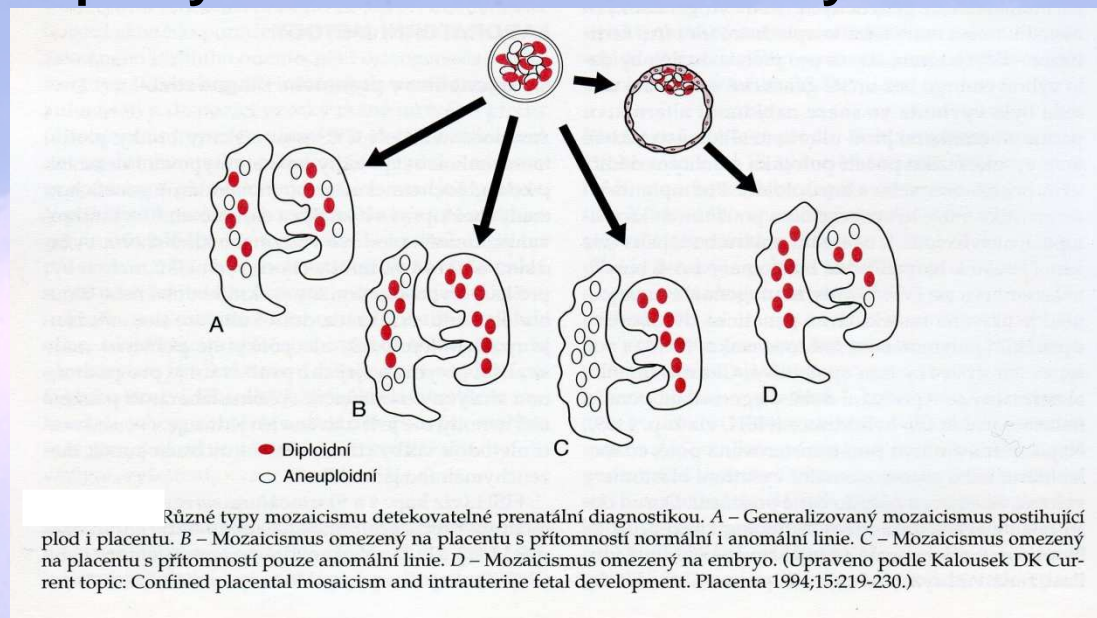
- **pravý mozaicismus** – může být **rozdílný karyotyp u embrya a v extraembryonální tkáni** (kromě toho jak u plodu tak v klcích může být karyotyp mozaický nebo bez pravé mozaiky)
- riziko vzniku **pseudomozaiky kultivačního původu hrozí u dlouhodobě kultivovaných vzorků**

Přibližně 2% vyšetření vzorků z CVS přinášejí nejednoznačný výsledek v důsledku chromosomového mozaicismu (zahrnuje pravý mozaicismus a pseudomozaicismus). V těchto případech je pro potvrzení případné chromosomové aberace doporučeno indikovat AMC.



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – prenatální diagnostika

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY pravý mozaicismus u choriových klků



Obr. 7 (Nussbaum, 2004)

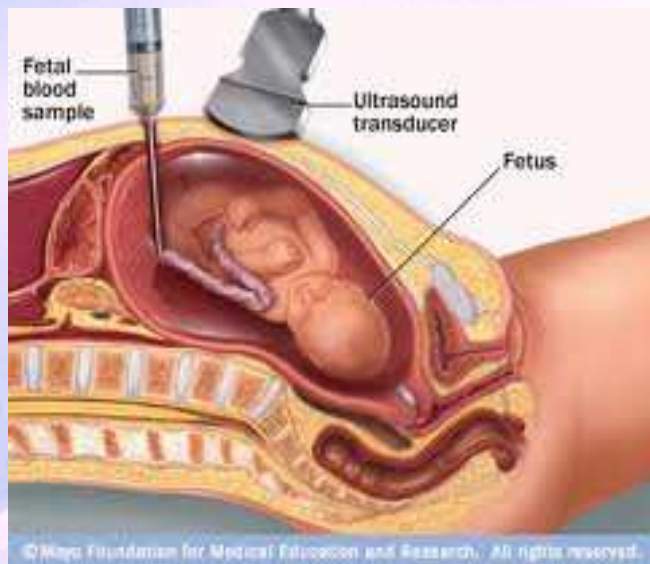
placentární mozaicismus –
možný zdroj falešně
pozitivních výsledků

- je možný rozdílný nálezy karyotypu embrya a extraembryonální tkáň
- riziko, že klky mají normální karyotyp a plod trisomii je minimální
- sporné nálezy jsou potvrzovány AMC

ODBĚR KRVE PLODU

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

- 3)** odběr krve plodu z pupečníku pod kontrolou UZ (kordocentéza, CC)
– po 20. t.g. – časová tíseň, ověření přítomnosti infekce (CMV – cytomegalovirus)



Obr. 8

- postup získání **chromosomového preparátu metodami klasické cytogenetiky** je obdobný jako u periferní krve, následně je případný patologický nález potvrzen a upřesněn metodou FISH
- možnost vyšetření DNA izolované z pupečnickové krve (array – CGH, PCR)

METODY INVAZIVNÍ PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

rizika invazivních metod: - odtok PV po AMC

- klasická AMC, CVS, CC – 0,3 - 0,5% riziko odtoku PV a abortu (u abortu do 2 týdnů po odběru je uvažováno o souvislosti s AMC, CVS, CC)

Hodnoty rizika jsou orientační:

- zkušenost lékaře odebírajícího materiál
- míra sledování zdravotního stavu těhotné a plodu (včasným podchycením případných komplikací lze předejít abortu)

klasická cytogenetika – délka trvání vyšetření:

AMC - výsledek za 2 -3 týdny

CVS – 2 – 3 týdny (dlouhodobá kultivace)

CC – výsledek do týdne

molekulární genetiky – délka trvání vyšetření:

QF-PCR – za 24 – 48 hodin



FETÁLNÍ TERAPIE

není běžným postupem v souvislosti s dědičnými chorobami plodu



UPT (umělé přerušeni těhotenství) z genetické indikace

Ukončení gravidity pro VVV z genetické indikace je možné do **24. t.g.**

- interrupce – do 12.t.g.
- indukce abortu později

Pozdní záchyt VV (po 24. t.g.) – mezioborová komise – gynekolog, odborný lékař (vada plodu), genetik, psycholog – ve výjimečných případech UPT i později

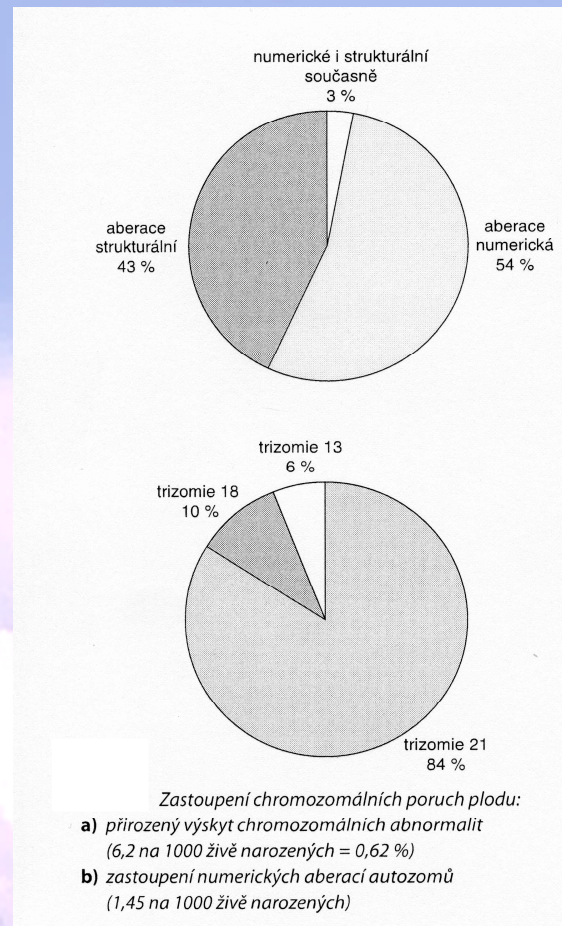
- individuální poradenství



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY U PLODU



Zastoupení chromosomových změn plodů



Obr. 9 Hájek Z. a kol. 2014



CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY

- **vrozené chromosomové abnormality (VCA)**

(vyšetření karyotypu) – početní

- strukturní



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) změna počtu chromosomů

- změny počtu chromosomů
 - **polyploidie** – abnormality počtu chromosomových sad, počet chromosomů je více než dvojnásobkem haploidního počtu ($n = 23$) (**triploidie $3n = 69$** , tetraploidie $4n = 92$), **většinou pouze u plodů** (samovolné aborty)
 - **aneuploidie** – nejčastější a klinicky velmi významný typ chromosomových poruch
 - **abnormality počtu jednotlivých chromosomů v karyotypu ($2n +/- 1$)**
 - tento stav je v naprosté většině případů spojen s poruchou fyzického nebo mentálního vývoje



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

polyploidie
triploidie, tetraploidie

POLYPLOIDIE

Obr. 10 (Dokumentace
OLG FN Brno)



69,XXX

92,XXXX

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) změna počtu chromosomů aneuploidie

ANEUPLOIDIE

- **trisomie** – nejčastější porucha
(přítomnost **nadbytečného** chromosomu v karyotypu)
 - **trisomie autosomů** (trisomie celého chromosomu
je jen vzácně slučitelná se životem)
 - **Downův syndrom 47,XX,+21 47,XY, +21**
 - **Edwardsův syndrom 47,XX,+18 47,XY, +18**
 - **Patauův syndrom 47,XX, +13 47,XY, +13**
 - **trisomie gonosomů** – **Klinefelterův syndrom 47,XXY**
 - **XXY syndrom 47,XYY**
 - **XXX syndrom 47,XXX**

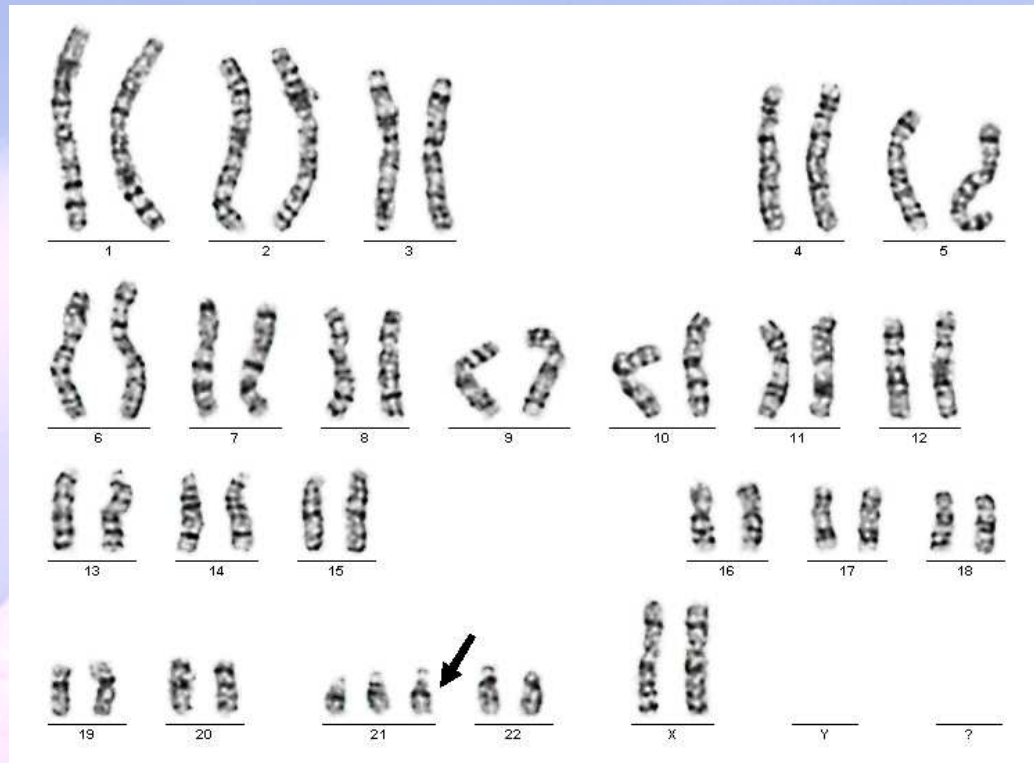


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

změna počtu autosomů

Downův syndrom

Downův syndrom 47, XX, +21 – volná trisomie



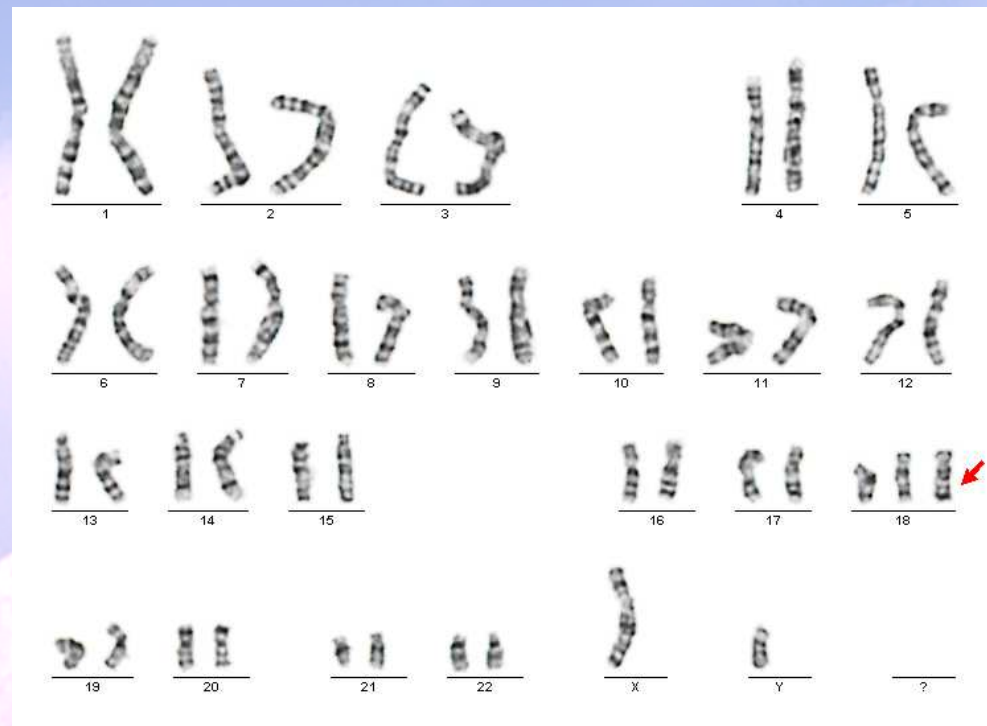
Obr. 11 (Dokumentace
OLG FN Brno)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

změna počtu autosomů
Edwardsův syndrom

Edwardsův syndrom 47,XY,+18



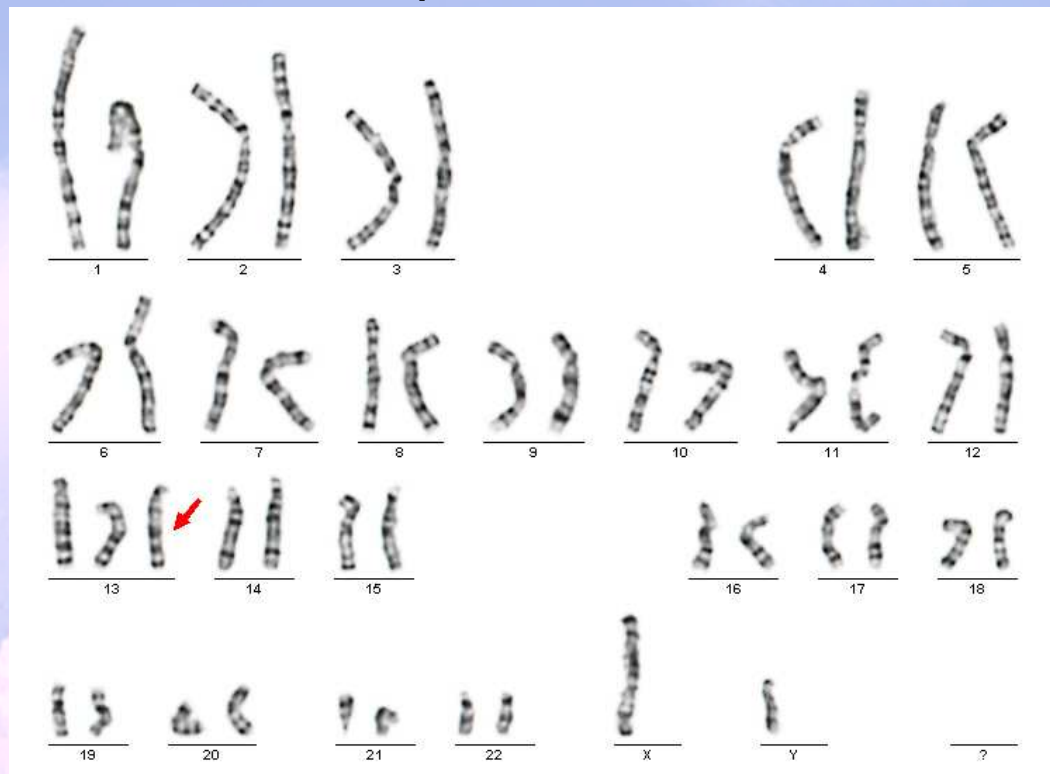
Obr. 12 (Dokumentace
OLG FN Brno)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

změna počtu autosomů
Patauův syndrom

Patauův syndrom 47,XY,+13



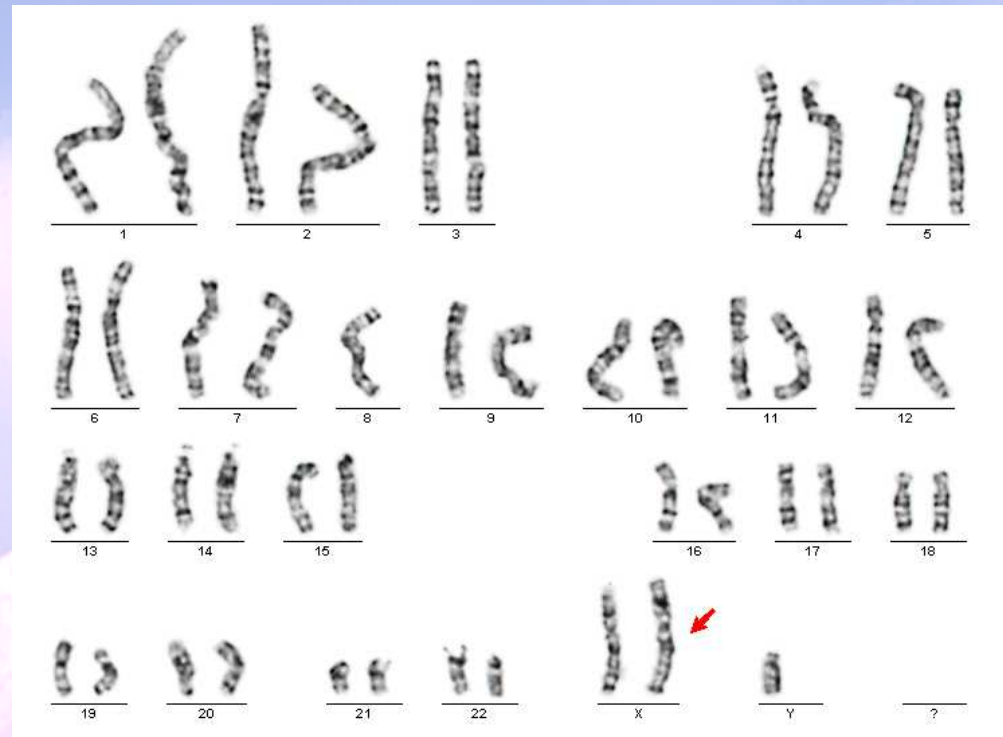
Obr. 13 (Dokumentace
OLG FN Brno)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

změna počtu gonosomů
Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom 47,XXY



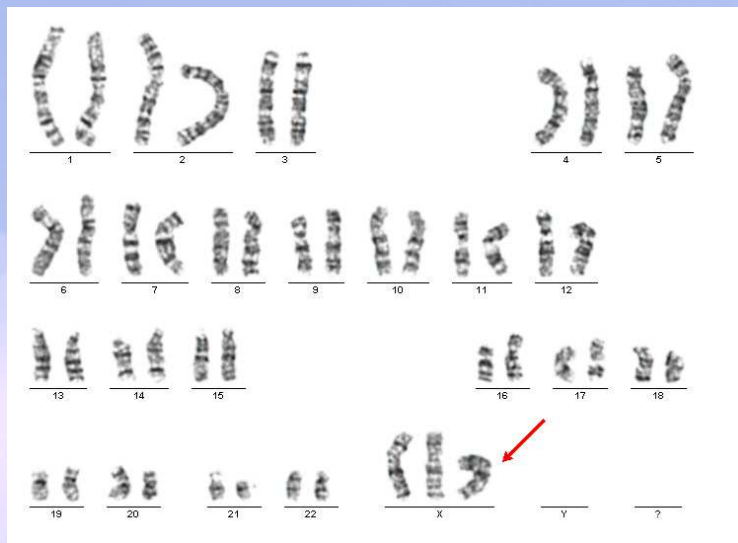
Obr. 14 (Dokumentace
OLG FN Brno)



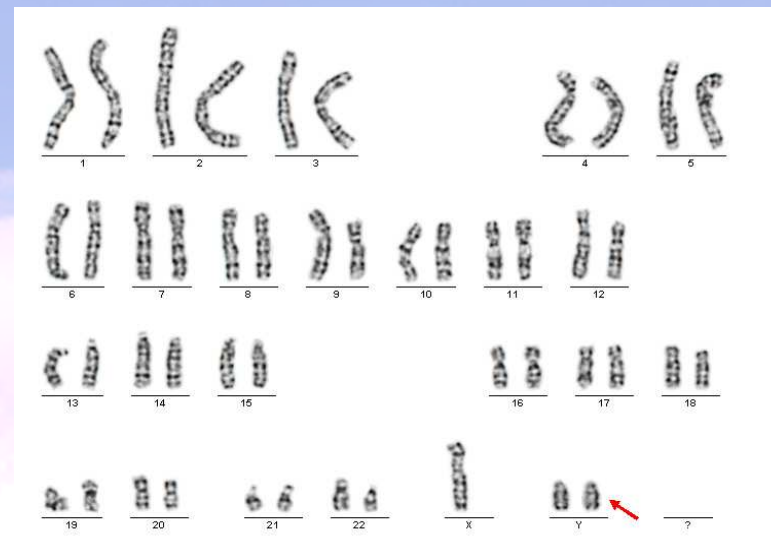
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

změna počtu gonosomů
méně časté nálezy

47,XXX



47,XYY



abnormality gonosomů jsou tolerovány
lépe než podobné změny u autosomů
(týká se početních i strukturních abnormalit)

Obr. 15 (Dokumentace
OLG FN Brno)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) změna počtu chromosomů aneuploidie

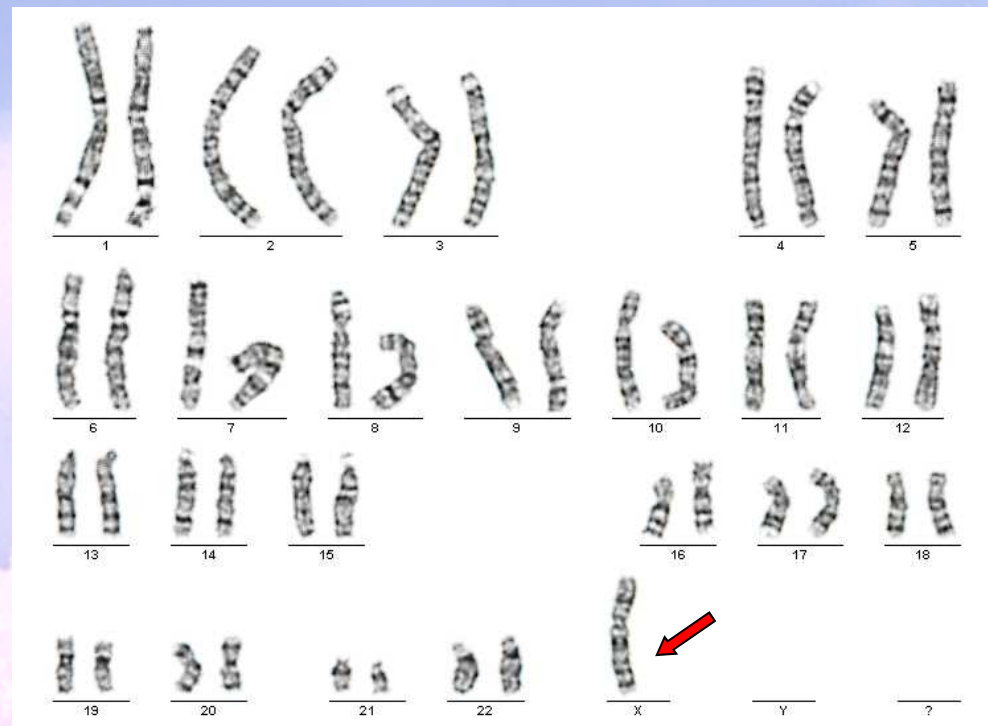
- monosomie – méně častá porucha (chybění chromosomu v karyotypu)
- monosomie gonosomu X (Turnerův syndrom), 45,X (žena)
častý výskyt



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

změna počtu gonosomů
Turnerův syndrom

Turnerův syndrom 45,X



Obr. 16 (Dokumentace
OLG FN Brno)

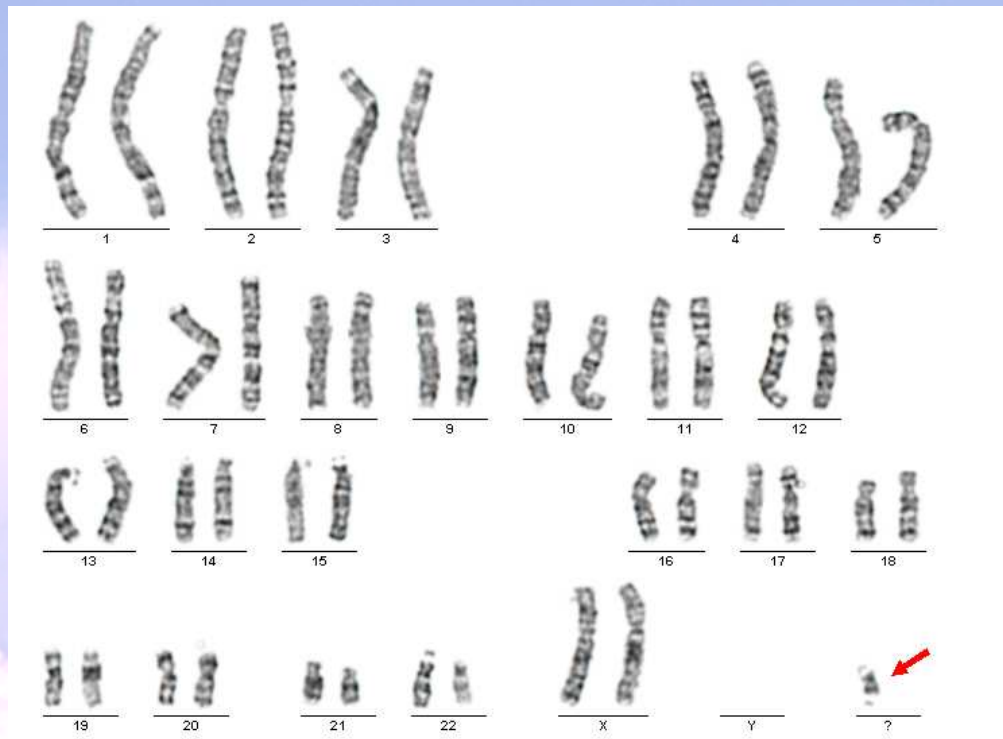


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) změna počtu chromosomů přítomnost nadpočetných chromosomů

- marker chromosom – samostatný nadbytečný genetický materiál, který nese centromeru



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) marker chromosom



47,XX,+mar

Obr. 17 (Dokumentace
OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

- méně časté než aneuploidie
- **změna struktury chromosomů** (autosomů i gonosomů)
- **balancované přestavby (zděděné / de novo)**
- **nebalancované přestavby (zděděné / de novo)**
- **složité přestavby de novo balancované i nebalancované (velmi zřídka se vyskytují)**

bývají zachyceny screeningem, i když testy jsou z genetického pohledu primárně optimalizovány na zachycení aneuploidií (a VVV, které s nimi souvisí)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby reciproká translokace t(1;15)



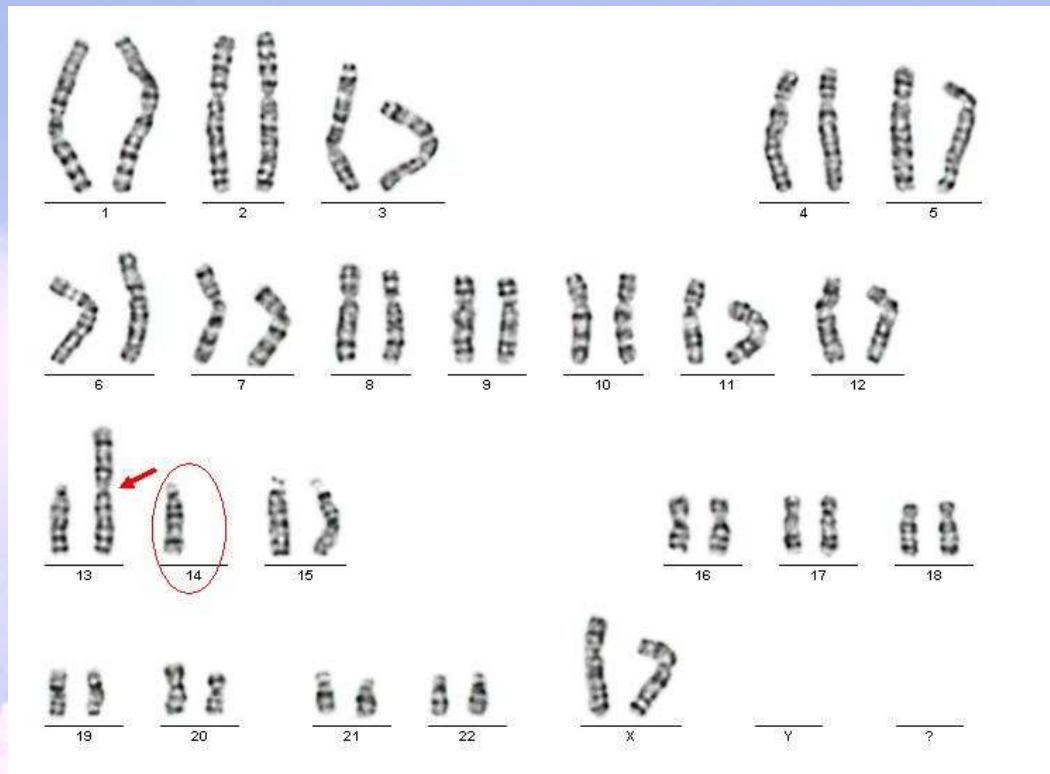
de novo nebo
zděděná

Obr. 18 (Dokumentace
OLG FN Brno)

46,XX,t(1;15)(q12;q22)



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby robertsonská translokace

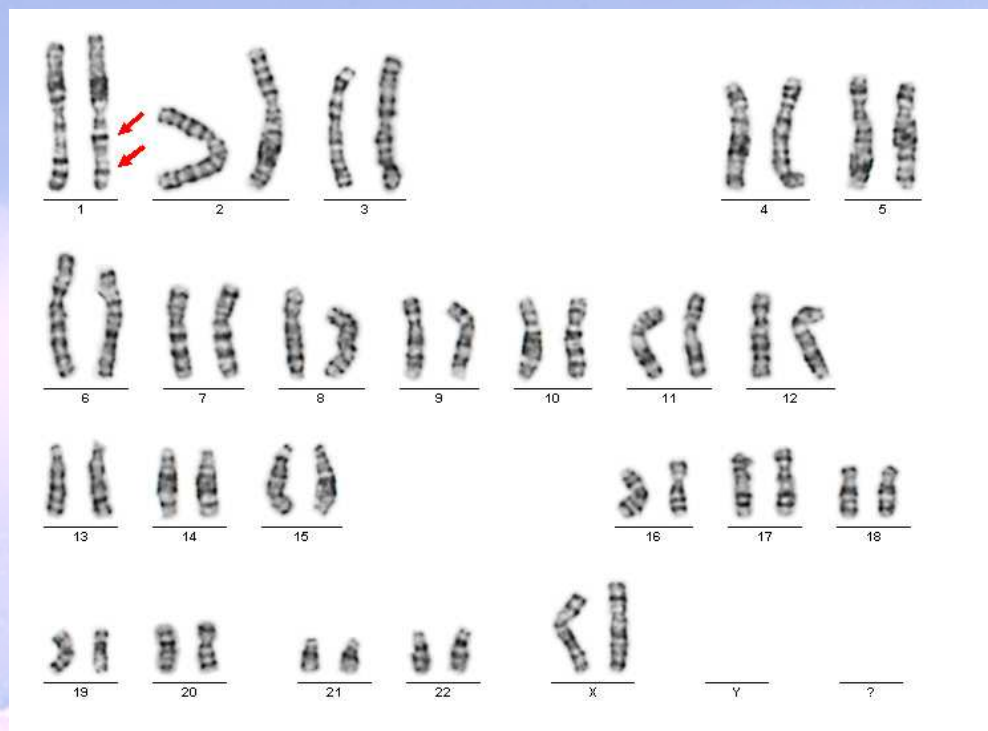


de novo
nebo zděděná

45,XX,der(13;14)(q10;q10)

Obr. 19 (Dokumentace
OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby inverze

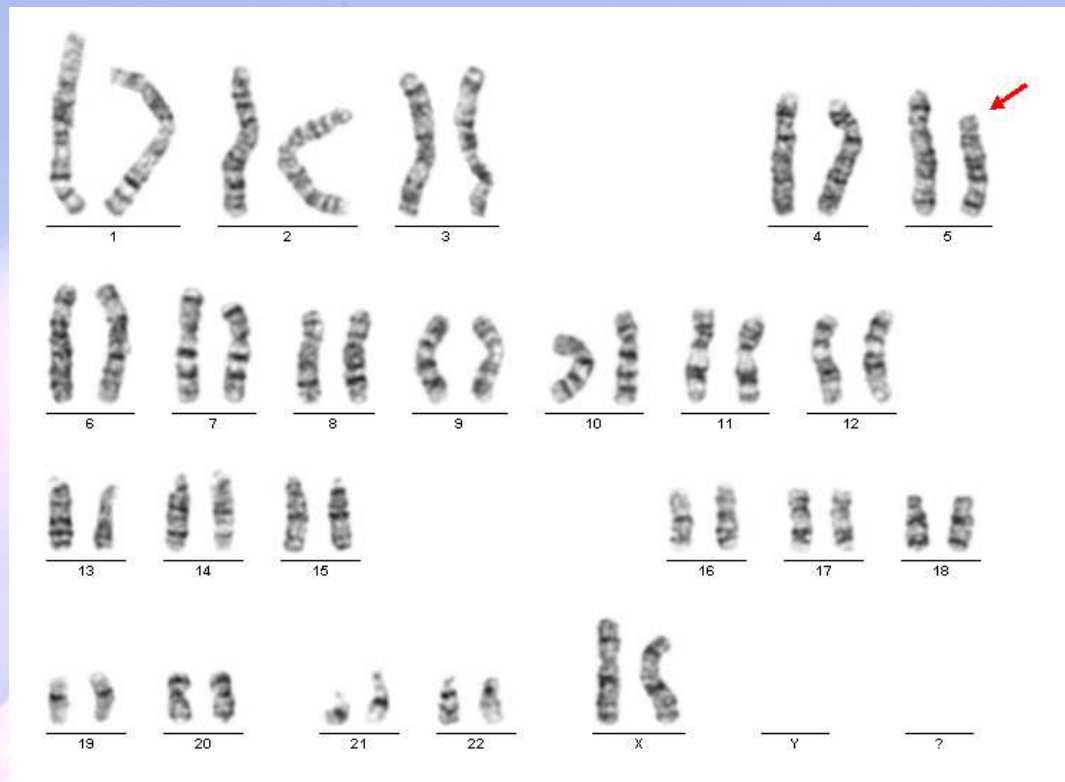


de novo
nebo zděděná

46,XX,inv(1)(q21q32)

Obr. 20 (Dokumentace
OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby delece



de novo

Obr. 21 (Dokumentace
OLG FN Brno)

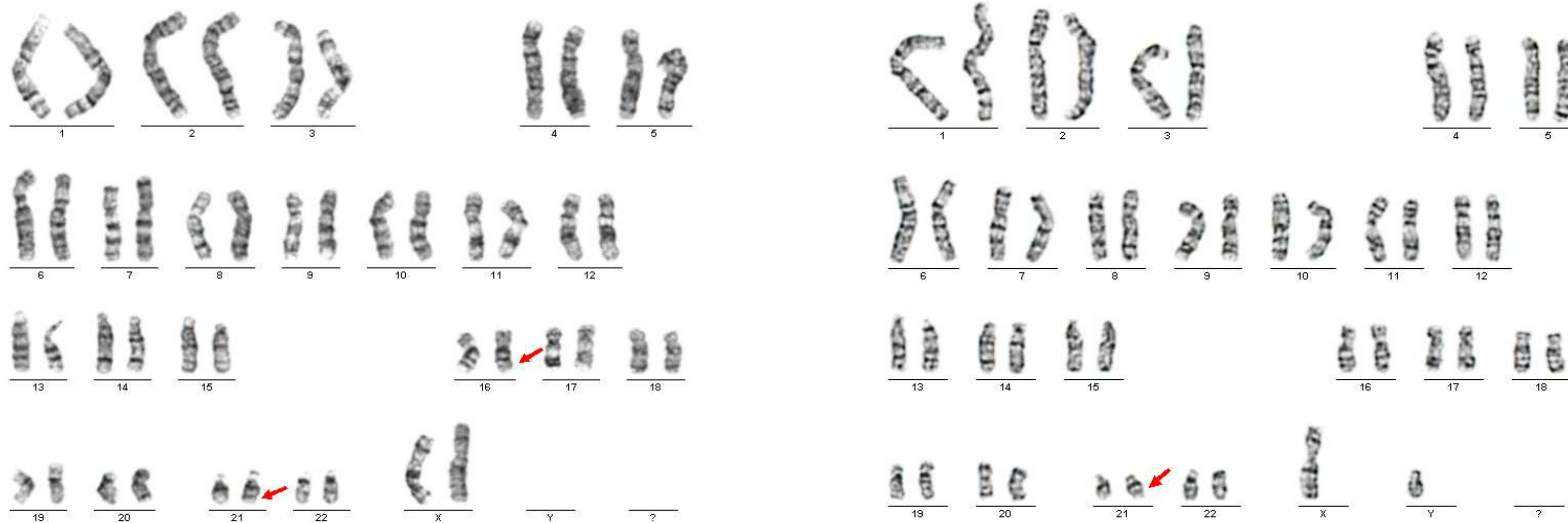
46,XX,del(5)(p14.1)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

strukturní přestavby

– např. translokace - derivovaný chromosom
vztah mezi **balancovaným karyotypem**

a zděděnou formou nebalancovaného karyotypu



rodič

46,XX,t(16;21)(q22;q22.1)

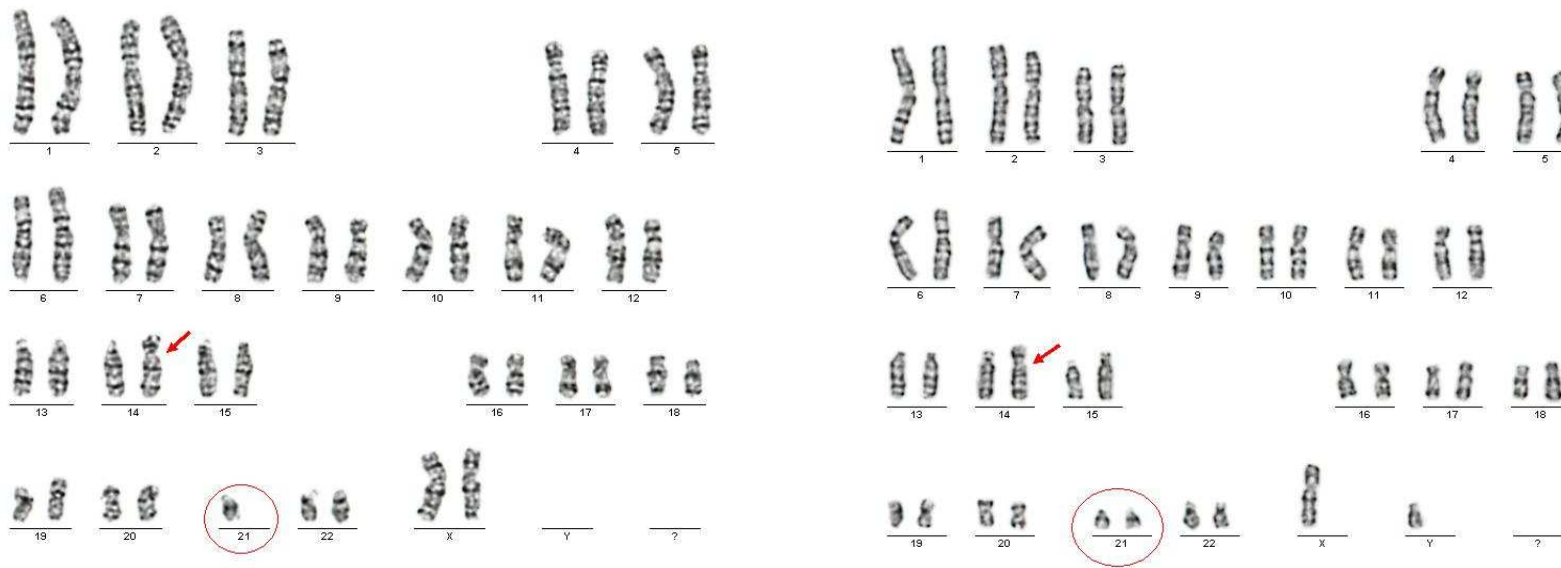
potomek

46,XY,der(21)t(16;21)(q22;q22.1)mat

Obr. 22 (Dokumentace OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby translokační forma Downova syndromu

Obr. 23 (Dokumentace OLG FN Brno)



rodič

potomek

45,XX,der(14;21)(q10;q10)

46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

ring chromosomu 13 v mozaice s normálním karyotypem



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA)

+ jiné chromosomové změny v karyotypu, v celém karyotypu nebo v mozaice (v mozaice může být přítomna kterákoli abnormalita, početní i strukturní, ale prenatální záchyt mozajek není příliš častý)



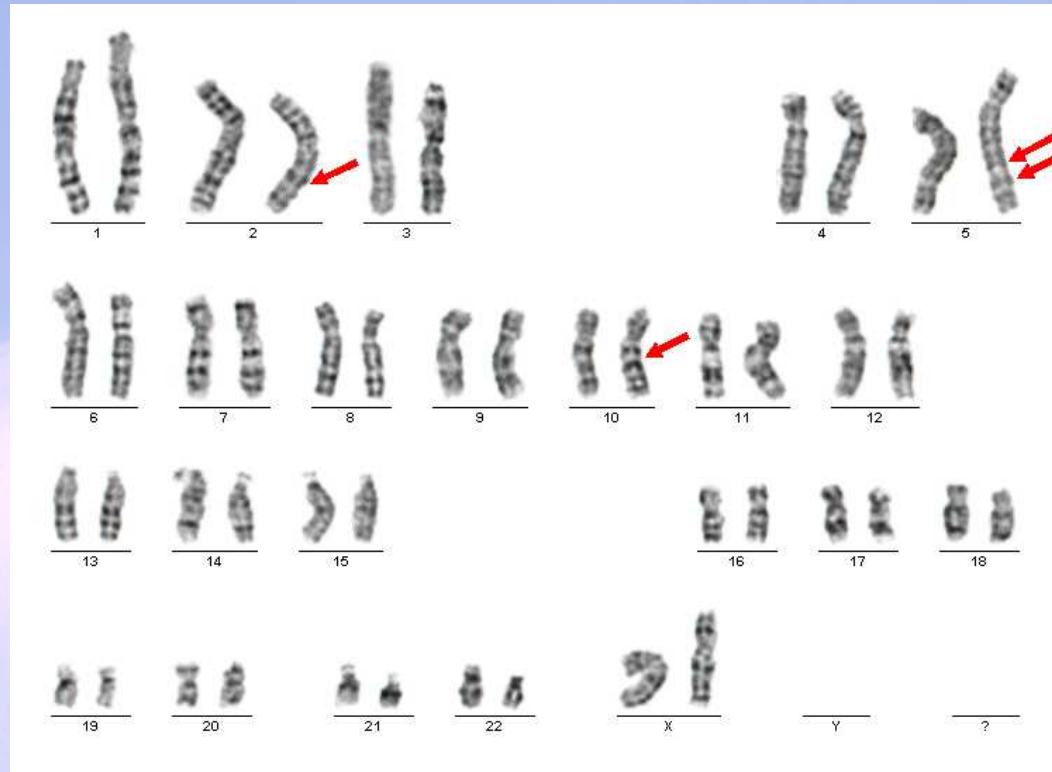
VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (VCA) strukturní přestavby

- složité přestavby de novo balancované i nebalancované (velmi zřídka se vyskytují)
- bývají zachyceny screeningem, i když testy jsou z genetického pohledu primárně optimalizovány na zachycení aneuploidií (a VVV, které s nimi souvisí)



Pacient 1 - přestavba chromosomů zachycena prenatalně (jako t(2;5)), upřesněna postnatálně

translokace mezi 3 chromosomy - de novo



Obr. 24 (Dokumentace OLG FN Brno)

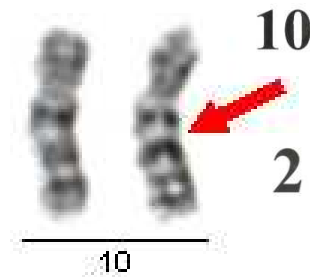
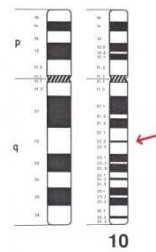
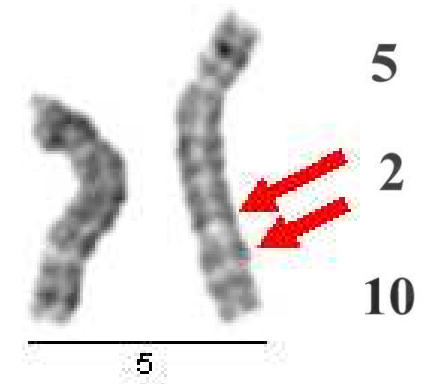
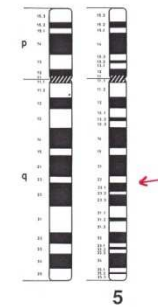
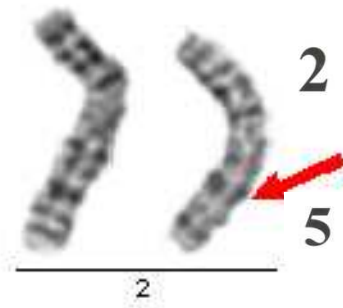
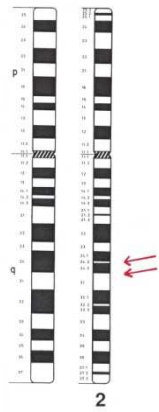
46,XX, t(2;5;10)(q21q31;q22;q22.1)de novo
rodiče normální karyotyp (46,XX a 46,XY)

SKY



Obr. 25 (Dokumentace OLG FN Brno)

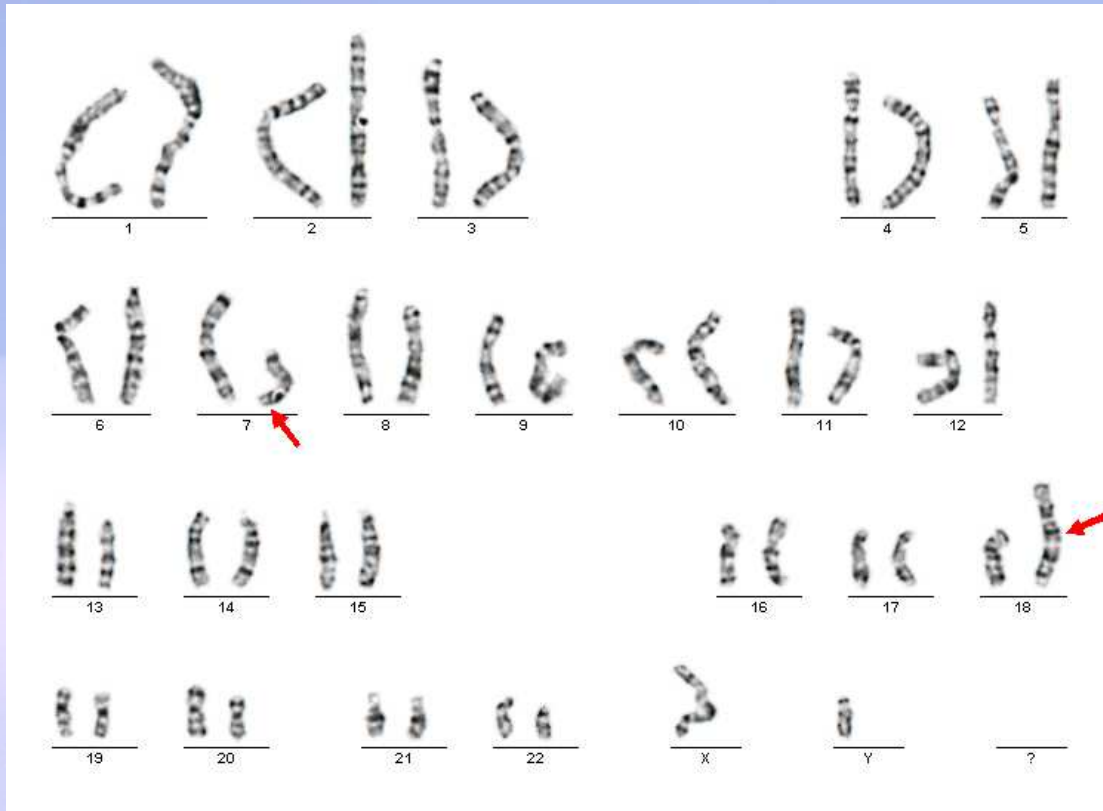
der(2)t(2;5)
der(5)t(2;5;10)
der(10)t(2;10)



Obr. 26 (Dokumentace OLG FN Brno)

Pacient 2- přestavba chromosomů zachycena prenatalně jako t(7;18), upřesněna postnatálně

složitá chromosomová přestavba – de novo



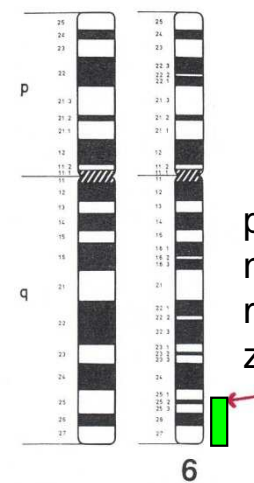
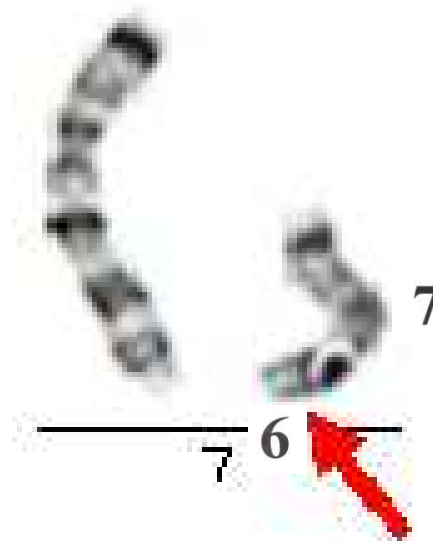
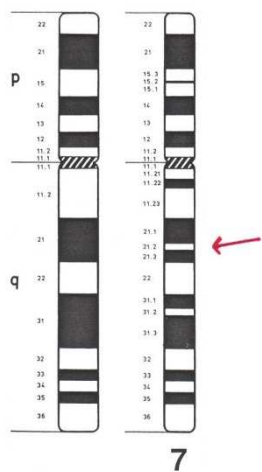
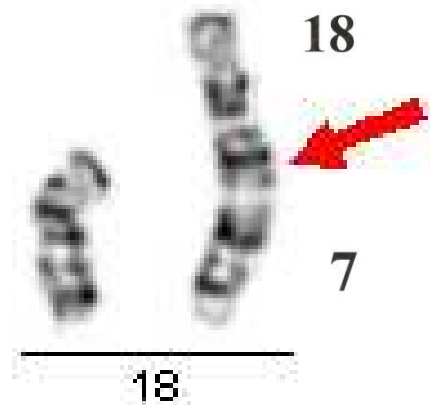
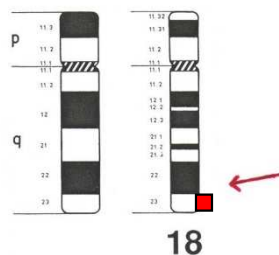
rodiče normální karyotyp
46,XX a 46,XY

Obr. 27 (Dokumentace OLG FN Brno)

**46,XY,der(7)t(6;7)(q25.3;q21.2),
der(18)t(7;18)(q21.2;q22.3)del(18)(q23?-qter)de novo**

**der(7)t(6;7)(q25.3;q21.2)
der(18)t(7;18)(q21.2;q22.3)del(18)(q23?-qter)**

chybění
materiálu
z chromosomu 18

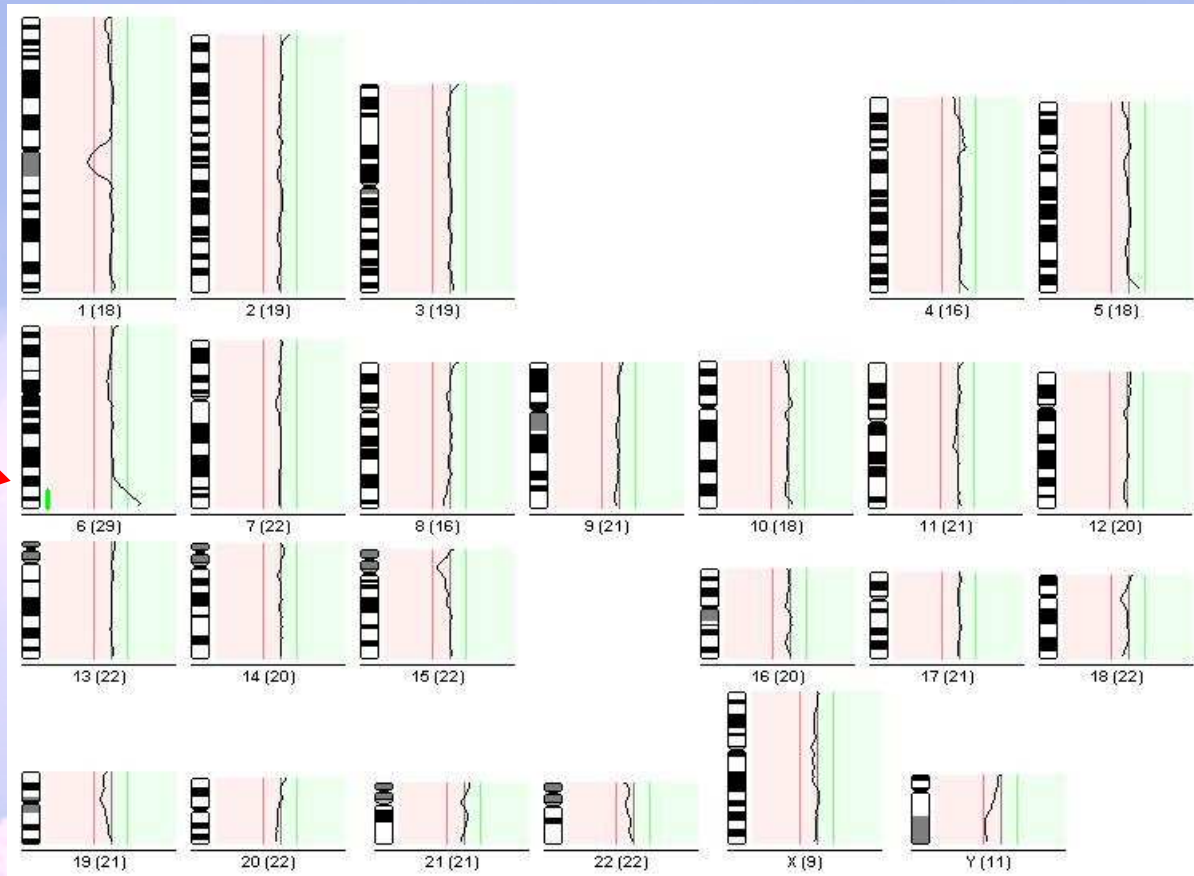


přítomnost
nadbytečného
materiálu
z chromosomu 6

Obr. 28 (Dokumentace OLG FN Brno)

CGH: rev ish enh (6q25-qter) nebalancovaná chromosomová přestavba

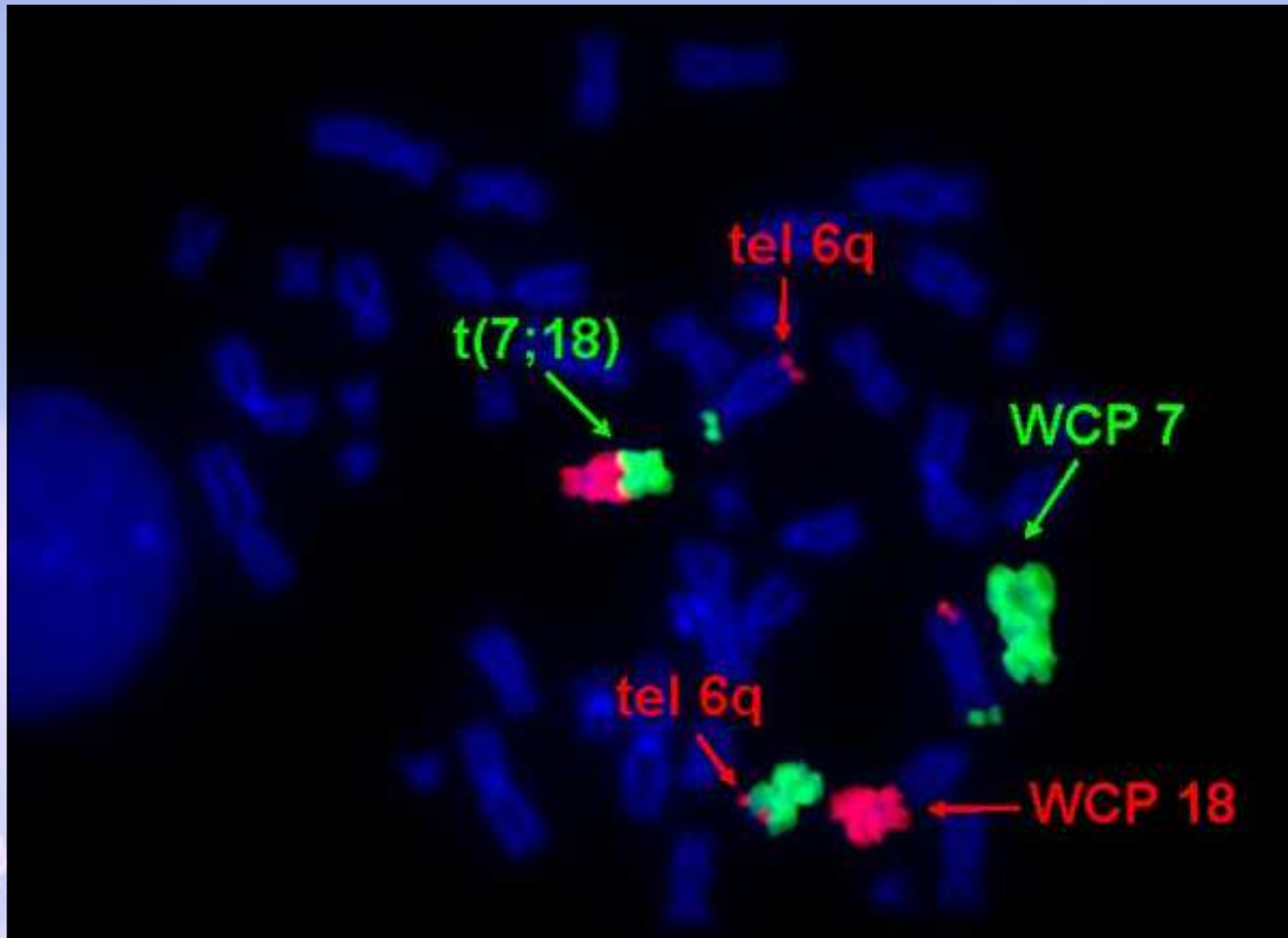
Přítomnost nadbytečného
materiálu v karyotypu



Obr. 29 (Dokumentace
OLG FN Brno)

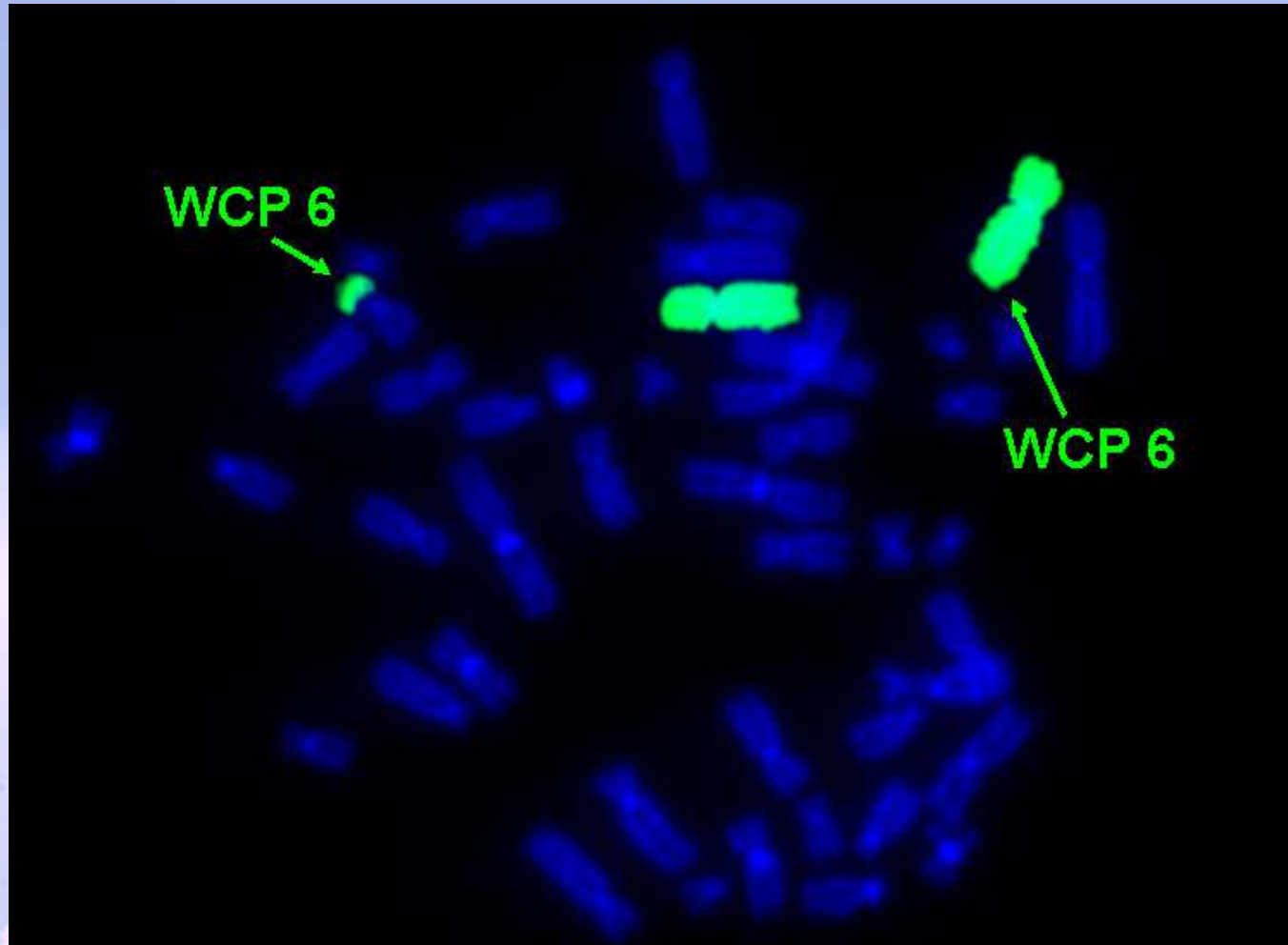


FISH: WCP 7, 18, tel 6p, 6q



Obr. 30 (Dokumentace
OLG FN Brno)

FISH: WCP 6

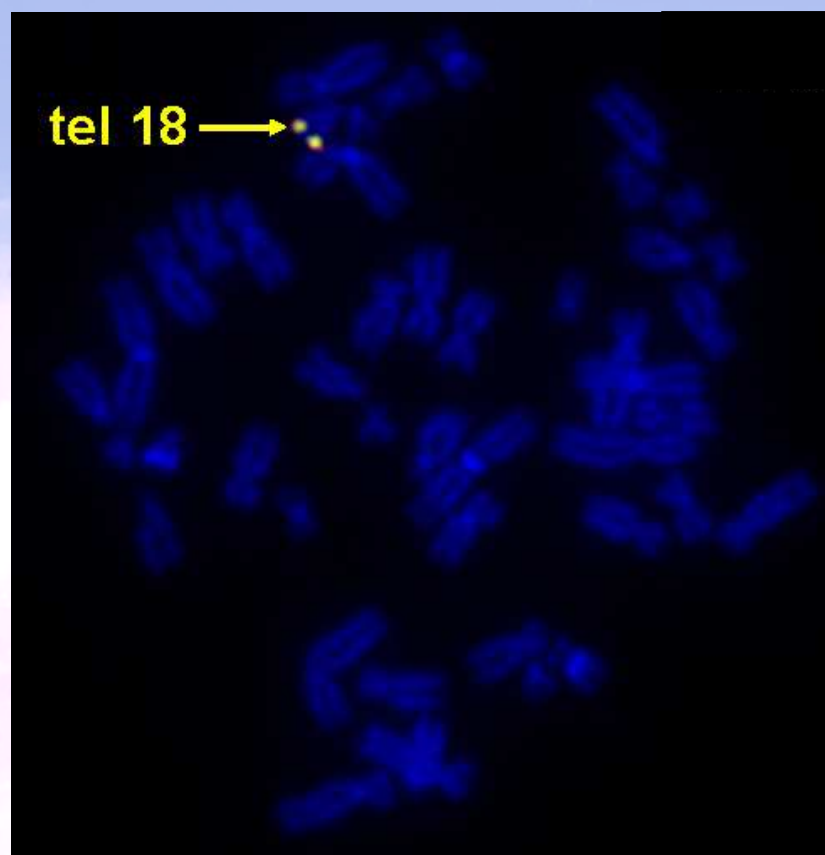


Obr. 31 (Dokumentace
OLG FN Brno)

FISH: del tel 18q

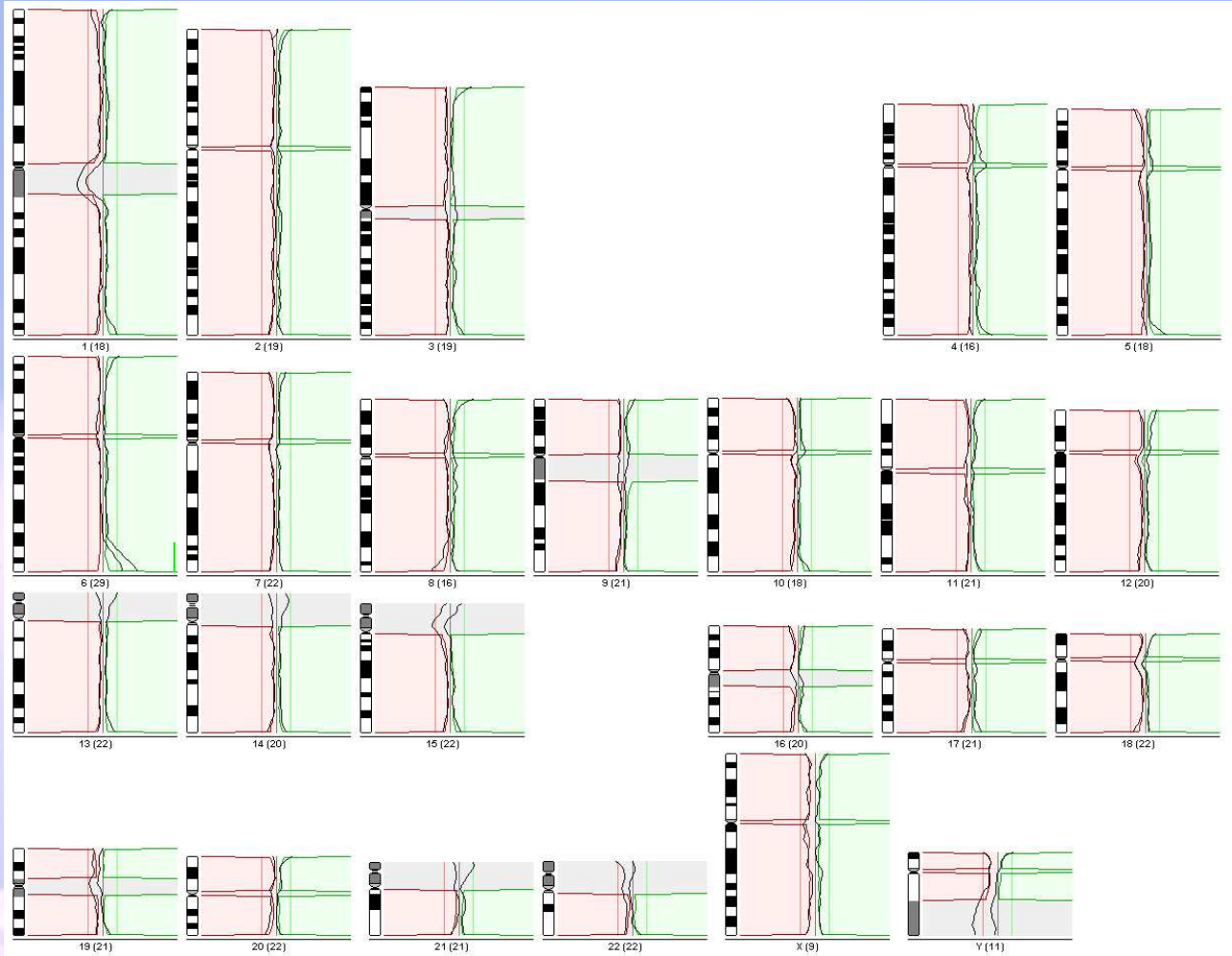
nebalancovaná chromosomová přestavba

Chybění druhého signálu
(delece telomerické
oblasti jednoho chromosomu 18)



Obr. 32 (Dokumentace
OLG FN Brno)

HR-CGH: delece 18qter nezachycena



Obr. 33 (Dokumentace OLG FN Brno)

PREIMPLANTAČNÍ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD)



PREIMPLANTAČNÍ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD)

- analýza několika buněk 5 - 6 denního embrya = blastocysty (odběr trofektodermu)
- možnost detekce genetických abnormalit embrya – aneuploidie chromosomů, detekce nebalancovaného genetického materiálu u embryí nosičů balancované přestavby, analýza mutací v genech (monogenní choroby) (metoda iFISH – FISH v interfázní buňce, PCR)
- do dělohy matky je implantováno embryo bez genetické zátěže
- vyšetření má uplatnění při IVF (in vitro fertilizaci – umělém oplodnění)
- zvýšení pravděpodobnosti úspěšného těhotenství a narození zdravého dítěte
- PGD vyšetření je třeba doplnit vyšetřením z plodové vody
- je omezen počet buněk, které je možné analyzovat
- existuje riziko narušení vývoje vyšetřovaného embrya
- není vyloučena jiná genetická vada než ta, která je vyšetřena





Obr. 34



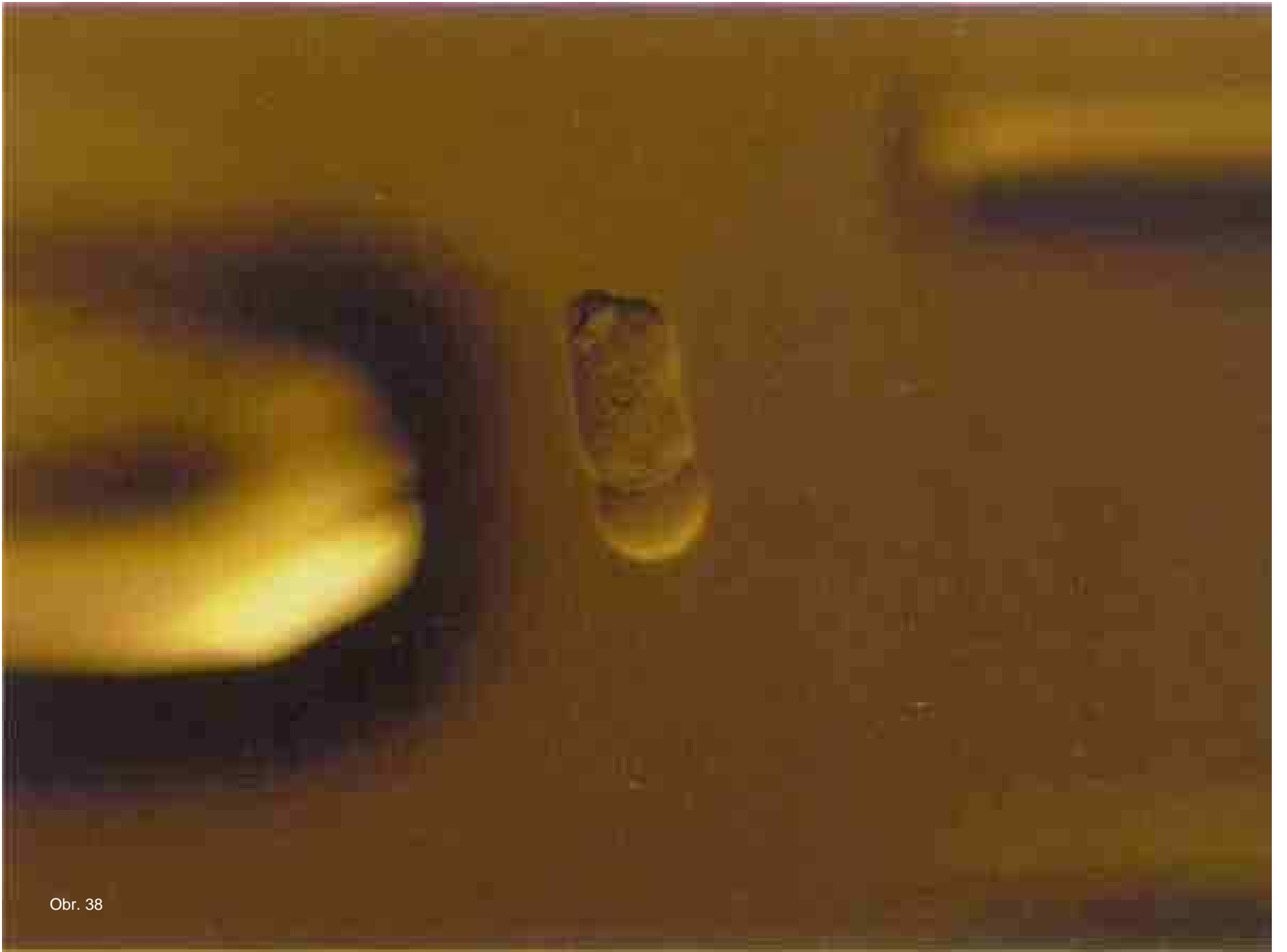
Obr. 35



Obr. 36

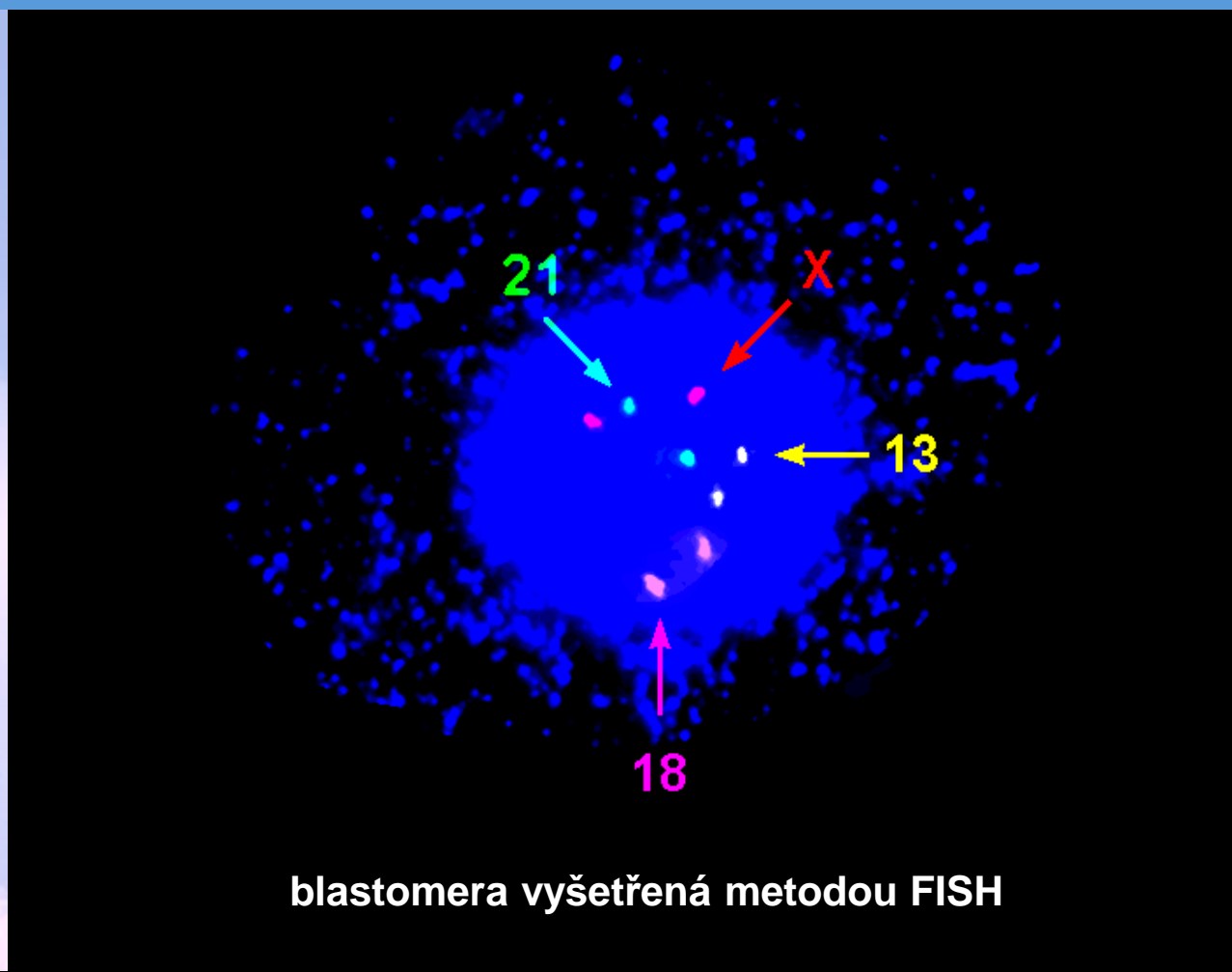


Obr. 37



Obr. 38

PREIMPLANTAČNÍ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD)



Obr. 39
(Dokumentace
OLG FN Brno)