

Pro studenty 4. ročníku LF MU Brno, obor Klinická genetika

Priložený anonymní průzkum prosím vyplňte a odevzdejte při kolokviu nebo v rámci seminářů/cvičení z Klinické genetiky vyučujícím.

Úvod:

1.

Novorozenecký screening je celoplošné vyšetření novorozenců. V současné době se v ČR zaměřuje na vyhledávání fenylketonurie, kongenitální hypothyreosy, kongenitální adrenální hyperplasie a luxace kyčelních kloubů u novorozenců. V brzké době se připravuje zařazení novorozeneckého screeningu cystické fibrosy.

Fenylketonurie je autozomálně recesivně dědičné onemocnění, frekvence v České republice je asi 1/6000-8000 novorozenců a frekvence nosičů jedné patologické alely je asi 1/39-40. Jedná se o onemocnění způsobené nedostatečnou funkcí enzymu fenylalaninhydroxyláza v játrech, které způsobuje u neléčených pacientů těžkou mentální retardaci, při časném nasazení bezbílkovinné diety je úspěšně léčitelné, léčba se dnes doporučuje celoživotní. DNA analýza je v dostupná pro post- i prenatální diagnostiku. Novorozenecký screening se provádí biochemicky - Guthrieho test - suchá kapka krve. **Onemocnění je při včasném poznání dobře terapeuticky ovlivnitelné.**

Kongenitální hypothyreosa způsobená nedostatečnou činností štítné žlázy může způsobit ireverzibilní postižení, při časném záchytu a substituci hormonů štítné žlázy probíhá vývoj dítěte v mezích normy. **Novorozenecký screening se provádí stanovením ze suché krevní skvrny. Onemocnění je při včasném poznání dobře terapeuticky ovlivnitelné.**

Kongenitální adrenální hyperplasie dříve označovaná jako adrenogenitální syndrom je autozomálně recesivně dědičné postižení. Projev může být různý, dle mutace způsobující onemocnění, u dívek se může projevit vývojovou vadou zevního genitálu - virilizací. Terapie spojená s celoživotním podáním chybějících hormonů nadledvin je možná. Vývojová vada zevního genitálu u dívek vyžaduje většinou opakované plastické operace. DNA analýza je dostupná pro post- i prenatální diagnostiku. Novorozenecký screening se provádí stanovením ze suché krevní skvrny. **Onemocnění je při včasném poznání dobře terapeuticky ovlivnitelné.**

UZ vyšetřením se provádí novorozenecký screening **kongenitální dysplazie kyčelních kloubů**, tato poměrně častá multifaktoriálně dědičná vrozená vývojová vada je při časném záchytu a časně ortopedické terapii úspěšně léčitelná, časný záchyt snižuje významně procento chirurgicky řešených případů a snižuje i procento pozdních komplikací. **Onemocnění je při včasném poznání dobře terapeuticky ovlivnitelné.**

V blízké budoucnosti by se i v ČR tak jako v mnoha dalších státech Evropy i světa měl zavádět do praxe celoplošný screening **Cystické fibrosy** stanovením imunorekativního trypsinu ze suché krevní skvrny. Jedná se o jedno z nejčastějších závažných autozomálně recesivně dědičných onemocnění v České republice, frekvence nemocných

je asi 1/2500-3000 a frekvence nosičů jedné patologické alely s mutací v CFTR genu je v české populaci asi 1/25-1/26. Časný záchyt onemocnění umožňuje časně zahájení terapie ještě před rozvojem nemoci, jednoznačně zlepšuje prognózu onemocnění a prodlužuje délku života nemocných, i když kauzální terapie dosud není známá. Časná detekce onemocnění u novorozenců zajistí i možnost dalšího preventivního vyšetření v rodinách, vyhledávání přenašečů, případně nemocných a ještě neléčených sourozenců a dalších příbuzných a umožní cílenou prenatální diagnostiku. **Kauzální terapie zatím není možná, terapie je pouze symptomatická. Onemocnění je při včasném poznání lépe terapeuticky ovlivnitelné. Časně odhalení onemocnění umožní specializovanou péči v centrech, je šancí na kvalitnější a delší život nemocných CF a umožní včasné zahájení genetické prevence v rodinách.**

2.

K častějším a terapeuticky ještě málo či špatně ovlivnitelným onemocněním, pro která není v současné době k dispozici prenatální ani postnatální novorozenecký screening patří například Duchenneova/Beckerova svalová dystrofie (DMD/BMD) a spinální svalová atrofie (SMA).

Duchenneova/Beckerova svalová dystrofie je X-recesivně vázané onemocnění, typ Duchenne začíná okolo 6 roku a vede k předčasnému úmrtí imobilních pacientů kolem 20 roku života. Typ Becker je benigní formou s lepší prognosou, pomalu preogredující a většinou nezkracuje významně délku života pacientů. Kauzální terapie není dostupná, screening se neprovádí.

Spinální svalová atrofie je autosomálně recesivně dědičné onemocnění, m frekvence asi 1/6000-8000 novorozenců, rozlišují se typy I, II a III, přičemž typ III je benigní s poměrně dobrou prognózou, zatímco u typu I a II nastupují příznaky spojené s regresí motorického vývoje a těžkou hypotonií většinou již v kojeneckém věku a onemocnění vede k úmrtí v dětství. Kauzální terapie, prenatální ani postnatální screening nejsou v současné době dostupné.

3.

Mezi **autozomálně dominantně dědičná onemocnění s nástupem klinických příznaků většinou až v dospělém věku** patří Huntingtonova chorea, jedná se o AD dědičnou chorobu s vysokou penetrancí a expresivitou. **Huntingtonova chorea (HD)** je pro klinickou genetiku modelovým onemocněním - dosud kausálně neléčitelné onemocnění s autozomálně dominantním typem dědičnosti, s vysokou penetrancí a malým procentem nových mutací. Rozvoj klinických příznaků většinou začíná ve středním věku, nemocní umírají asi po 10-15 letech od prvních projevů nemoci. DNA diagnostika je možná pro postnatální i prenatální vyšetření včetně preimplantační genetické diagnostiky. V rodinách je možné nabídnout jak diagnostické testování pro suspektní dg. HD i presymptomatické testování osob v riziku - zdravých příbuzných. Všechny tyto skutečnosti umožňují poměrně jasný postup diagnostických testů, ale vzhledem k charakteru choroby a současným diagnostickým a terapeutickým možnostem s sebou přinášejí velké množství asociovaných potíží etických, sociálních a psychologických.

4.

Hereditární nádorová onemocnění - příkladem je např. karcinom prsu a ovaria - mutace genů BRCA1 a BRCA2 způsobují zvýšené riziko vzniku různých malignit, především pak karcinomu prsu a ovarii. Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu se pohybuje u nosiček mutací obou genů kolem 85%. Do 40 let věku onemocní 19% nosiček mutace genu BRCA1 a 12% nosiček mutace genu BRCA2. Riziko sekundárního nádoru prsu dosahuje až 60%. Celoživotní riziko vzniku karcinomu ovarii činí u nosiček mutace genu BRCA1 40-60%, u nosiček mutace genu BRCA2 je kolem 10-20%. Jedná se o incidenci několikanásobně převyšující incidenci těchto nádorů v běžné populaci. U nosičů může být zvýšené i riziko dalších malignit: BRCA1 mutace - 4x kolorektální karcinom, 3x karcinom prostaty. BRCA2 mutace - 4x kolorektální karcinom, 3x prostata, 3,5x slinivky, 5x žlučník a žlučové vývody, 2,5x žaludek, 2,5x melanom. Riziko nádorů prsu je u mužských nosičů mutace v BRCA2 genu až stonásobně zvýšené, zvýšené však může být i u nosičů BRCA1 mutací. U nosičů mutací v obou genech se mohou s vyšší frekvencí objevit i nádory jiného typu, záleží i na dalších rizikových faktorech životního stylu a styku s karcinogenními látkami. Testování je indikováno genetikem po genetickém poradenství a podepsání informovaného souhlasu. Prediktivní vyšetření je indikováno po dosažení plnoletosti. Prenatální diagnostika není indikována. Preimplantační diagnostika prozatím není rutinně prováděna. V případě pozitivně testované rodiny může prediktivní testování příbuzných vyloučit vysoké hereditární riziko onemocnění. V případě potvrzení mutace u prediktivně testovaných osob může být doporučeno komplexní a cílené preventivní sledování.

5.

Prenatální screening - celoplošné vyšetření, které se dnes nabízí všem těhotným ženám s cílem vyhledávat těhotenství se zvýšeným rizikem některých postižení u plodu. Prenatální screeningová vyšetření jsou biochemické testy v séru těhotné žena a ultrazvuková vyšetření. V současné době se v těhotenství nabízí soubor dobrovolných vyšetření zaměřených na vyhledávání zvýšeného rizika Downova syndromu, rozštěpů neurální trubice a přední stěny břišní, Edwardsova syndromu a syndromu Smith-Lemli-Opitz a dále UZ poznatelných vrozených vývojových vad (VVV) a vrozených srdečních vad (VCC) u plodu.

Morbus Down - jedná se o nejčastější vrozenou chromosomovou aberaci u člověka, trisomii chromosomu 21 (karyotyp 47,XX,+21 nebo 47,XY,+21 u prosté trinomické formy, která je příčinou asi 95% onemocnění). Tato chromosomová aberace se vyskytuje s frekvencí asi 1/800-1000 novorozenců. Ke klinickým příznakům patří mentální retardace, typická stigmatizace, malá postava, **kauzální terapie není možná**. Pro zvýšené riziko Downova syndromu u plodu svědčí tzv. pozitivní biochemický a UZ screening v I. a II. trimestru těhotenství.

Rozštěpová vada neurální trubice (NTD) - většinou multifaktoriálně dědičná vrozená vývojová vada, prenatálně může zvýšené riziko této vady signalizovat zvýšená hodnota AFP v séru těhotné a UZ nález u plodu.

Vrozená srdeční vada - nejčastější vrozená vývojová vada u člověka, výskyt u 1-2% novorozenců, závažné vrozené srdeční vady mohou být prenatálně poznatelné specializovaným UZ vyšetřením.

Edwardsův syndrom - trisomie 18. chromosomu, závažné, s dlouhodobým přežitím neslučitelné, onemocnění, prenatálně svědčí pro zvýšené riziko této vrozené chromosomové aberace u plodu atypický UZ nález a pozitivní biochemický screening.

Syndrom Smith-Lemli-Opitz - AR dědičné onemocnění, incidence asi 1/20 000-40 000 novorozenců způsobené mutacemi v delta -7-dehydrocholesterol reductase genu, jedná se o komplexní postižení spojené s vývojovými vadami, neprospíváním, stigmatizací a mentální retardací, zvýšené riziko tohoto postižení u plodu někdy odhalí biochemický screening ve II. trimestru gravidity.

Prosím, vyplňte Vaše základní údaje

studijní směr.....

rok narození.....

muž žena svobodná/ý ženatý vdaná rozvedená/ý jiné.....
(nehodící se škrtněte)

počet dětí 0 1 2 3 4 5 jiné.....

počet samovolných potratů (u mužů u partnerky) 0 1 2 3 jiné.....

současně probíhá gravidita (u mužů u partnerky) Ano Ne

V následujících otázkách prosím označte křížkem odpověď (odpovědi), kterou (které) považujete za pro vás nejvhodnější, nejpříjemnější, případně vyberte z možností ano-ne. Děkujeme - OLG FN Brno, Biologický ústav LF MU

1. V případě narození dítěte bych měl/a zájem o novorozenecký screening

Fenylketonurie (PKU)	
Kongenitální hypothyreosa	
Kongenitální adrenální hyperplasie (CAH)	
Kongenitální vykloubení kyčelních kloubů	
Cystická fibrosa (CF)	
Jiné - uveďte pod tabulkou:	

2. Důvod pro vyšetření novorozence

Časný záchyt nemoci	
Včasné zahájení terapie	
Informace o genetickém riziku v rodině	
Možnost cílené prenat. dg. v další graviditě	
Jiné - uveďte pod tabulkou:	

3. Důvod odmítnutí novorozeneckého screeningu

Traumatizace dítěte	
Traumatizace rodičů	
neodmítám	
Jiné - uveďte pod tabulkou:	

4. Pokud by to bylo možné, uvítal/a bych novorozenecký screening pro další onemocnění - uveďte

5. V případě plánování těhotenství (u partnerky) bych rád konzultoval/a genetickou poradnu

Ano	
Ne	

6. Důvod prekoncepční genetické konzultace

Preventivně	
V rodě mám(e) zátěž	
Mám obavu z možné zátěže	
Informace o možnostech prenatalního vyšetření	
Jiné - uveďte:	

7. V případě těhotenství (partnerky) bych měl/a zájem o prenatalní vyšetření - screening Downova, NTD

Ano	
Ne	

8. Pokud by to bylo možné, využil/a bych prenatalní screening i pro další dědičná onemocnění - uveďte

9. V případě zvýšeného rizika Downova syndromu u plodu bych zvažoval/a (u partnerky) odběr plodové vody a stanovení karyotypu plodu

Ano	
Ne	

10. V případě potvrzení Downova syndromu u plodu bych zvažoval/a ukončení gravidity dle platných zákonů

Ano	
Ne	

11. V případě potvrzení závažné chromosomové aberace s nepříznivou prognosou (např. Edwardsův syndrom) bych zvažoval/a ukončení gravidity dle platných zákonů

Ano	
Ne	

12. V případě vysokého rizika (25-50%) výskytu léčitelného dědičného onemocnění u plodu (např. PKU) bych zvažoval/a (u partnerky) odběr plodové vody a cílenou prenatální diagnostiku

Ano	
Ne	

13. V případě potvrzení závažné genetické choroby s nepříznivou prognosou, dosud nedostatečnou terapií u plodu (např. Cystická fibrosa, SMA, DMD...) bych:

Žádal/a ukončení gravidity dle platných zákonů	
Zvažoval/a pokračování těhotenství, další specializované prenatální a postnatální sledování, léčení	
Jiné - uveďte pod tabulkou:	

14. V případě zjištění izolované vrozené vývojové vady s dobrou prognosou - možností úspěšné operativní léčby u plodu (např. rozštěp rtu, vrozená srdeční vada s dobrou prognózou) bych:

Žádal/a ukončení gravidity dle platných zákonů	
Zvažoval/a pokračování těhotenství, další specializované prenatální a postnatální sledování, léčení	
Jiné - uveďte pod tabulkou:	

15. V případě zjištění dědičného onemocnění s možností úspěšné léčby (např. Hemofilie A a B, CAH, PKU...) bych:

Žádal/a ukončení gravidity dle platných zákonů	
Zvažoval/a pokračování těhotenství, další specializované prenatální a postnatální sledování, léčení	
Jiné - uveďte pod tabulkou:	

16. V případě zjištění genetické zátěže (např. nosičství balancované chromosomové aberace, nosičství dispozice pro cystickou fibrosu...) bych o doporučeném genetickém vyšetření informoval/a:

Rodiče, sourozence, partnera/partnerku a další genetikem vytipované osoby v riziku	
sourozence	
rodiče	
Partnera / partnerku	
Jiné příbuzné - uveďte pod tabulkou:	

17. V případě výskytu dědičného onemocnění v rodině s pozdním nástupem příznaků (Huntingtonova choroba, polycystická choroba ledvin -adultní typ...) bych zvažoval/a presymptomatické genetické testování.

Ano	
Ne	

18. Důvod k presymptomatickému testu

Možnost případné prenatální diagnostiky	
Plánování rodičovství	
Plánování osobního života - práce...	
Jiný - uveďte pod tabulkou:	

19. V případě výskytu dědičného nádorového onemocnění v rodině s nástupem v dospělosti (ca prsu a ovaria, kolorektální ca ...) bych zvažoval/a pro sebe presymptomatické genetické testování

Ano	<input type="checkbox"/>
Ne	<input type="checkbox"/>

20. V případě výskytu dědičného nádorového onemocnění v rodině s nástupem již v dětském věku (familiární polyposa střevní, von Hippel Lindau, retinoblastom...) bych zvažoval/a presymptomatické genetické testování u svých dětí

Ano	<input type="checkbox"/>
Ne	<input type="checkbox"/>

21. V případě nosičství dispozice pro dědičné nádorové onemocnění s nástupem v dospělosti bych zvažoval/a prenatální vyšetření v případě těhotenství (u partnerky)

Ano	<input type="checkbox"/>
Ne	<input type="checkbox"/>

22. V případě nosičství dispozice pro dědičné nádorové onemocnění s nástupem příznaků v dětském věku bych zvažoval/a prenatální vyšetření v případě těhotenství (u partnerky)

Ano	<input type="checkbox"/>
Ne	<input type="checkbox"/>

23. V případě nosičství dispozice pro genetické onemocnění s pozdním nástupem příznaků bych zvažoval/a prenatální vyšetření v případě těhotenství (u partnerky)

Ano	<input type="checkbox"/>
Ne	<input type="checkbox"/>

24. Viz 21 (dědičné nádorové onemocnění s nástupem v dospělosti) pro prenatální vyšetření dávám přednost

Prenatální diagnostika v těhotenství (CVS, AMC)	<input type="checkbox"/>
Preimplantační genetická diagnostika po umělém oplodnění	<input type="checkbox"/>

25. Viz 22 (dědičné nádorové onemocnění s nástupem příznaků v dětském věku) pro prenatální vyšetření dávám přednost

Prenatální diagnostika v těhotenství (CVS, AMC)	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------

Preimplantační genetická diagnostika po umělém oplodnění	
--	--

26. Viz 23 (genetické onemocnění s pozdním nástupem příznaků) pro prenatální vyšetření dávám přednost

Prenatální diagnostika v těhotenství (CVS, AMC)	
Preimplantační genetická diagnostika po umělém oplodnění	

27. Viz 21 (dědičné nádorové onemocnění s nástupem v dospělosti) v případě zjištění postižení - mutace u plodu bych zvažoval/a ukončení gravidity

Ano	
Ne	

28. Viz 22 (dědičné nádorové onemocnění s nástupem příznaků v dětském věku) v případě zjištění postižení - mutace u plodu bych zvažoval/a ukončení gravidity

Ano	
Ne	

29. Viz 23 (genetické onemocnění s pozdním nástupem příznaků) v případě zjištění postižení u plodu - mutace bych zvažoval/a ukončení gravidity

Ano	
Ne	

30. V případě vysokého genetického rizika pro své potomky bych dával/a přednost

Neplánoval/a bych rodičovství	
Dárcovství gamet	
Dárcovství embrya	
Prenatální diagnostika v těhotenství	
Umělé oplodnění a preimplantační genetická dg.	
Adopce....	
Plánoval/a bych rodičovství bez prenatální dg.	
Jiné - uveďte:	