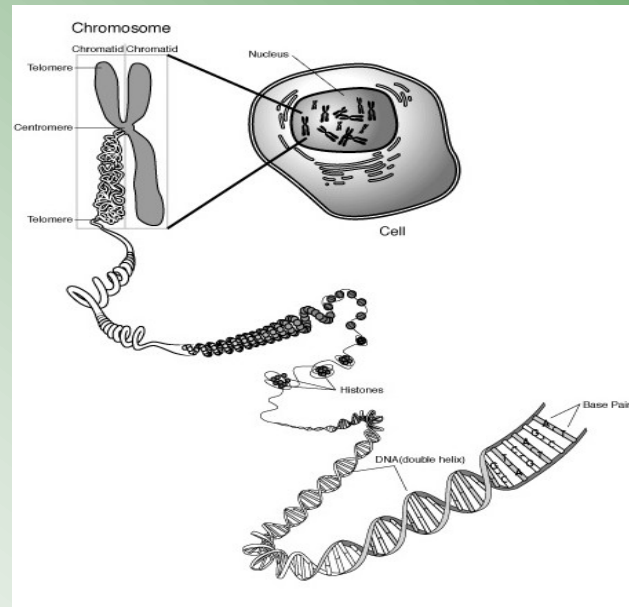


Lékařská genetika - úvod

Vrozené chromosomové aberace



Renata Gaillyová, OLG FN Brno, Biologický ústav LF MU

LF MU - ZL
2010

Lékařská genetika

- Charakteristika a historie a současný stav oboru
- Genetická prevence
- Genetická vyšetření - indikace, postup
- Pacienti genetických poraden

Lékařská genetika

V současné době je lékařská genetika moderní medicínský obor poskytující komplexní vyšetření a sledování pacientů a jejich rodin

- genetické poradenství,
- cytogenetické a molekulárně genetická vyšetření
- prenatální diagnostiku

V minulosti se pouze u minority onemocnění předpokládala genetická souvislost.

V současné době se pouze u minority onemocnění nepředpokládá určitá genetická závislost či podstata.



Historie

- J. G. Mendel - zakladatel vědního oboru
- 1865 - Mendelovy zákony
- 1915 založena eugenická společnost
- 1939-1945 II. světová válka -
Raseenhygiene
- 1948 - totalita - Lysenko - genetika
označena za buržoazní pavědu

Historie - svět

- 1944 - funkce DNA
- 1953 - struktura DNA
- 1956 - 46 chromosomů u člověka
- 1957 - léčba fenylketonurie
- 1959 - M. Down - 47, XX, +21
- 60. léta - založeno několik genetických laboratoří
- 1965 - 100. výročí Mendelových zákonů - UNESCO

Historie - ČR

- 1967 - Společnost lékařské genetiky
- 1967 - Věstník MZ- genetiky - obor
- 1970 - normalizace - likvidace odborníků (Prof. Sekla, Prof. Brunecký...), popírána jedinečnost člověka, zatajovány skutečnosti o životním prostředí, útlum výuky
- postupný rozvoj oboru, síť genetických poraden, rozvoj laboratoří, výuka

Charakteristika oboru lékařská genetika

- Interdisciplinární spolupráce
- Preventivní medicína
- Nedirektivní přístup
- Maximální množství informací rodině/pacientovi
- Informovaný souhlas rodiny-pacienta
- Vyšetřovací postup volí rodina/pacient

Genetické pracoviště

- **Genetická poradna** - ambulance
- **Laboratoře cytogenetické**
(prenatální, postnatální, molekulárně cytogenetické, onkocytogenetické)
- **Laboratoře DNA/RNA diagnostiky**
(monogenně podmíněná onemocnění, onkogenetika, identifikace jedinců..)

Genetická onemocnění

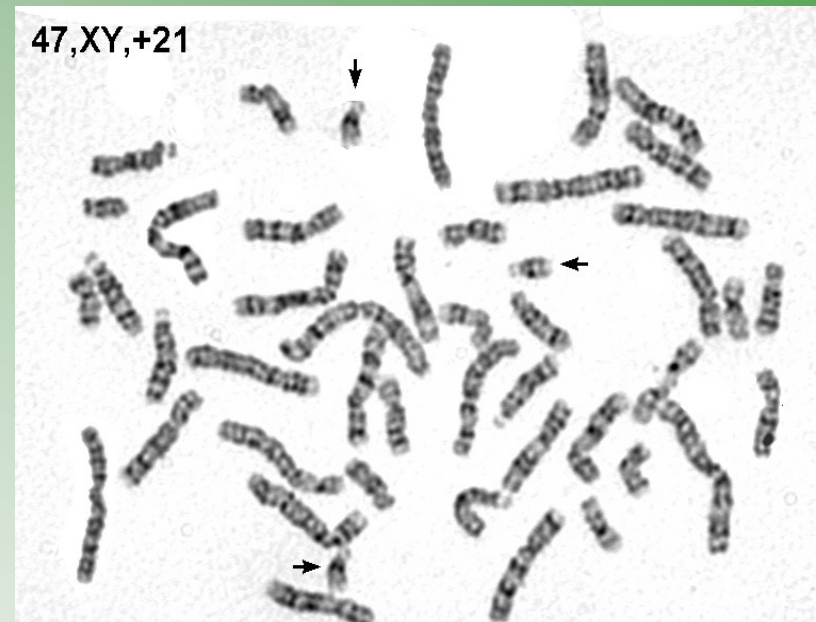
- Vrozené chromosomové aberace
- Monogenně podmíněné nemoci
- Polygenně a multifaktoriálně dědičná onemocnění
- Mitochondriální choroby

Zastoupení genetických chorob a vývojových vad podle etiologie

- **0,6 %** populace má vrozenou chromosomovou aberaci
- incidence vážných monogenně podmíněných chorob odhadnuta na **0,36%** u živě narozených novorozenců (studie na 1 000 000 dětí), méně než 10% se manifestuje po pubertě
- až **80 %** populace onemocní do konce života multifaktoriálně podmíněnou chorobou (genetická predispozice + vliv zevního prostředí)

Prevence v lékařské genetice

- Primární
- Sekundární



Primární genetická prevence

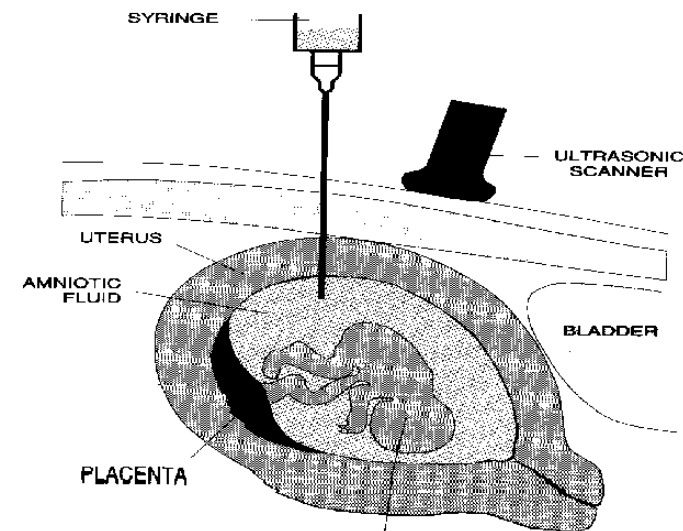
- Preventivní postupy, které můžeme nabídnout před (optimálně plánovanou) graviditou

Primární genetická prevence

- Reprodukce v optimálním věku
- Prevence spontánních a indukovaných mutací
- Očkování proti zarděnkám
- Prevence infekcí
- Prekoncepční a perikoncepční péče
- Vitamínová prevence velkých rozštěpových vad
- Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty
- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Kontracepce, sterilizace, adopce, dárcovství gamet

Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě
- Prenatální diagnostika
- Postnatální diagnostika



Prevence sekundární

- včasná diagnostika postiženého plodu
- prenatální diagnostika
- preimplantační diagnostika
- předčasné ukončení těhotenství
- zábrana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- presymptomatický screening
- genetické poradenství

Genetická vyšetření

- Genetické poradenství - konzultace, genealogie
- Cytogenetické vyšetření
- Molekulárně cytogenetické vyšetření
- DNA / RNA analýza

Genetická konzultace

Shormáždění informací

- Osobní anamnesa
- Rodinná anamnesa
- Genealogické vyšetření,
sestavení minimálně
třígeneračního rodokmenu
- Etnické informace
- Konsanguinita
- Nonpaternita

Cíl genetického poradenství

Stanovit přesnou klinickou diagnosu
a na jejím základě vyslovit pro danou
rodinu genetickou prognosu se všemi
důsledky

Poradenství, genetická prognóza

- Povaha a důsledky postižení
- Riziko rekurence v rodině
- Možnost dalšího vyšetření nyní nebo v budoucnu
- Možnosti primární prevence před graviditou a sekundární prevence - prenatálního vyšetření
- Doporučení sledování a léčby u specialistů
- Informace a kontakty na svépomocné organizace, specializovaná pracoviště a instituce

Genetické poradenství

- Klinická genetika se zabývá diagnostikou dědičných chorob a stará se o jejich medicínské, sociální a psychologické aspekty
- Zásadní nutností je přesná diagnóza
- Vhodná péče směřuje nejen k pomoci postiženému, ale je směřována k dalším členům rodiny a to nejen současným, ale i budoucím

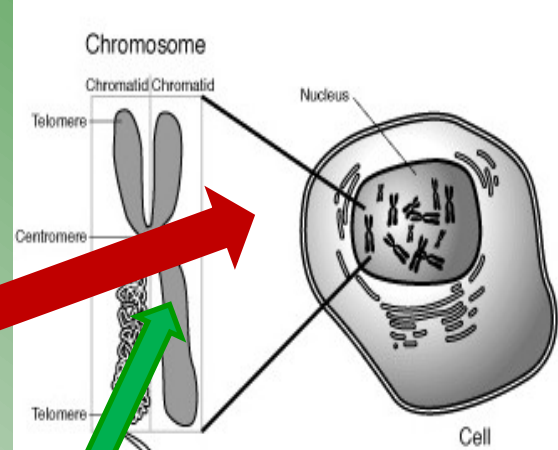
Genetické poradenství

- Specializovaná konzultace a genealogická studie partnerů, případně specializovaná laboratorní vyšetření, které mohou potvrdit nebo vyloučit podezření na genetickou zátěž v rodině

Člověk



Buňka



Chromosom



DNA



Dědičná onemocnění

- Vyrovnání se s dědičným onemocněním porozumění povaze a důsledkům nemoci
- Nutná informace o rizicích pro další členy rodiny a o možnosti preventivního a presymptomatického vyšetření příbuzných
- **Nedirektivní přístup**

Základní úlohou genetického poradenství je poskytovat pacientům s geneticky podmíněným onemocněním, případně jejich příbuzným dostatek informací o charakteru tohoto stavu, o jeho dalším průběhu, možnostech léčby a především o výši rizika opakovaného výskytu u dalších členů rodu.

Pacienti genetické poradny

- Zemřelí, již nežijící členové rodin
- Dospělí
- Těhotné ženy
- Plody- budoucí děti
- Děti
- Partneři plánující rodičovství

Děti

- s vrozenými vývojovými vadami a jejich rodiny
- s podezřením či potvrzením dědičné choroby a jejich rodiny
- s podezřením nebo potvrzenou dědičnou poruchou metabolismu a jejich rodiny
- s podezřením na vrozenou chromosomální aberaci (atypická vizáž, vývojové vady, neprospívání, předčasný porod)

- děti s předčasnou
či opožděnou
pubertou
- děti s vývojovými
vadami genitálu
- děti pro náhradní
rodinnou péči (z
kojeneckého
ústavu)

Děti a dospělí pacienti

- s psychomotorickou retardací
- s malým nebo nadměrným růstem
- rodiny s výskytem onkologického onemocnění u dítěte nebo při opakovaném výskytu onkologického onemocnění v rodině

Dospělí pacienti

- příbuzenské páry
- osoby dlouhodobě exponované škodlivinám zevního prostředí
- transsexuálové
- partneři léčení pro neplodnost a partneři s opakovanými spontánními potraty
- dárci spermií a dárkyně vajíček

Těhotné ženy

- s pozitivní rodinnou anamnézou (neplodnost, opakované potraty, dědičná onemocnění, vývojové vady)
- s nepříznivou anamnézou v těhotenství (dlouhodobé onemocnění, léky v těhotenství, akutní onemocnění v počátku těhotenství - teploty, léky, rtg vyšetření, CT, očkování, návykové látky...)

Těhotné ženy

- s patologickým nálezem v biochemickém screeningu
- s patologickým UZ nálezem u plodu- vývojová vada u plodu
- starší 35 let (event. součet věku rodičů 70 a více let)

Postup při vyšetření v genetické poradně

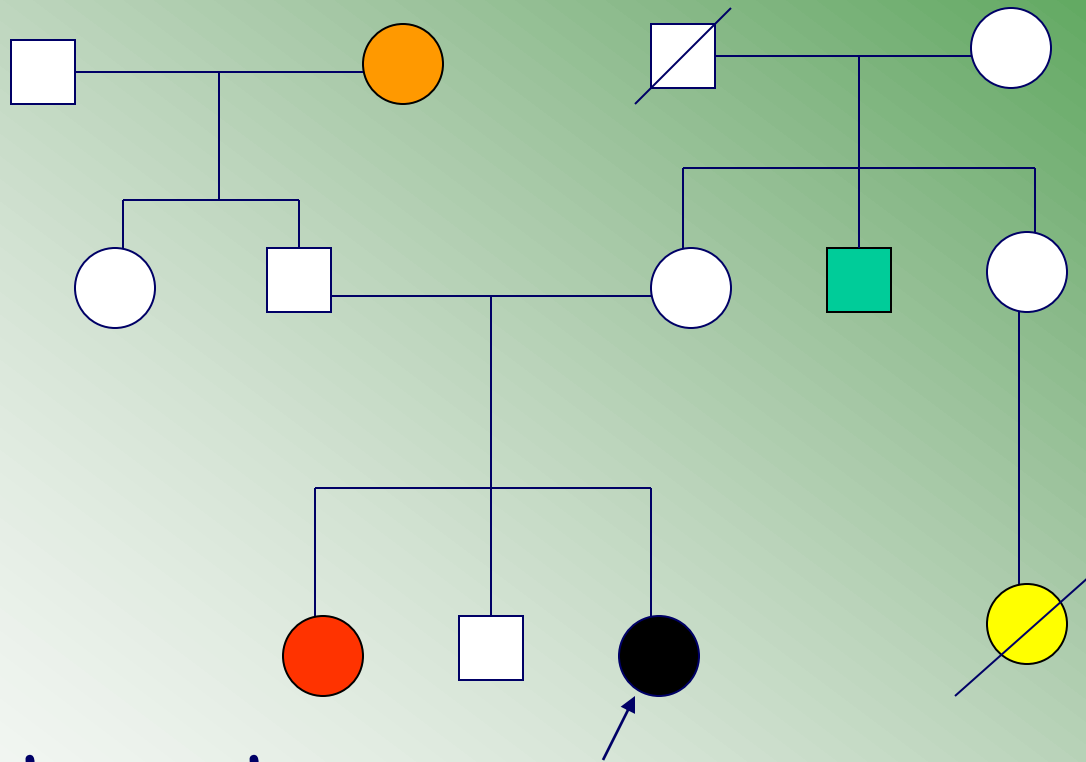
- Konzultace
- Klinickogenetické vyšetření
- Návrh a zahájení laboratorních genetických vyšetření
- Další odborná vyšetření
- Shromáždění výsledků a dokumentace
- Genetická prognóza

Genetická konzultace

Shormáždění informací

- Osobní anamnesa
- Rodinná anamnesa
- Genealogické vyšetření, sestavení minimálně třígeneračního rodokmenu
- Etnické informace
- Konsanguinita
- Nonpaternita
- Rizikový provoz, životní styl...

Rodokmen - obvyklá situace II



 rozštěp rtu a patra

 mrtvěrozené dítě

 syndaktilie

 epilepsie

 vrozená srdeční vada

Klinickogenetické vyšetření

- Somatické odchylky - stigmatizace
- Vrozené vývojové vady
- Psychomotorický vývoj
- Mentální retardace
- Dermatoglyfy

Základní pojmy

- Genotyp
- Fenotyp
- Syndrom
- Sekvence
- Malformace
- Disrupce
- Deformace
- Sekvence

Genotyp

Soubor všech genů
v genomu

Fenotyp

Zjistitelný projev jednoho nebo více genů

Syndromologie

- Syndrom je soubor charakteristických příznaků u daného postižení. Při jeho vzniku může mít vliv jeden nebo více genů.
- V genetice stanovujeme často diagnosu a prognosu na základě zjevných odchylek od normy - stigmat, aniž je známa etiologie postižení.

Degenerativní stigmata

- Drobné odchylky od normy, které se izolovaně vyskytují v normální populaci i u zcela zdravých jedinců, ale vždy jsou pro genetika znakem, kterému je třeba věnovat pozornost a všímat si především jejich mnohočetného výskytu u jednotlivce případně kombinace s dalšími zdravotními problémy.

Hlava a obličej

- Epicanthy
- Srostlé obočí
- Nízká vlasová hranice
- Nápadně dlouhé husté řasy
- Vyklenuté čelo
- Klenuté / oploštělé záhlaví
- Nízko posazené ušní boltce ,výrůstky ,
dysplasia
- Hypertelorismus / hypotelorismus

Končetiny

- Patologické dermatoglyfy:
 - opičí rýhy (u 5% normální populace)
 - Sydney varianta
 - tibiální oblouček
 - nápadné rýhování
- nápadně dlouhé, krátké prsty
- sandálový palec
- rohlíčkovitý malíček - klinodaktilie

Laboratorní vyšetření

- **Cytogenetické vyšetření** - karyotyp, hodnocení mozaiky, získané chromosomové aberace
- **Molekulárně cytogenetické vyšetření** - FISH (metafázní, interfázní), SKY, CGH
- **Molekulárně genetické vyšetření** - analýza DNA, RNA
- Další laboratorní vyšetření
- Další odborná vyšetření (neurologie, endokrinologie...)

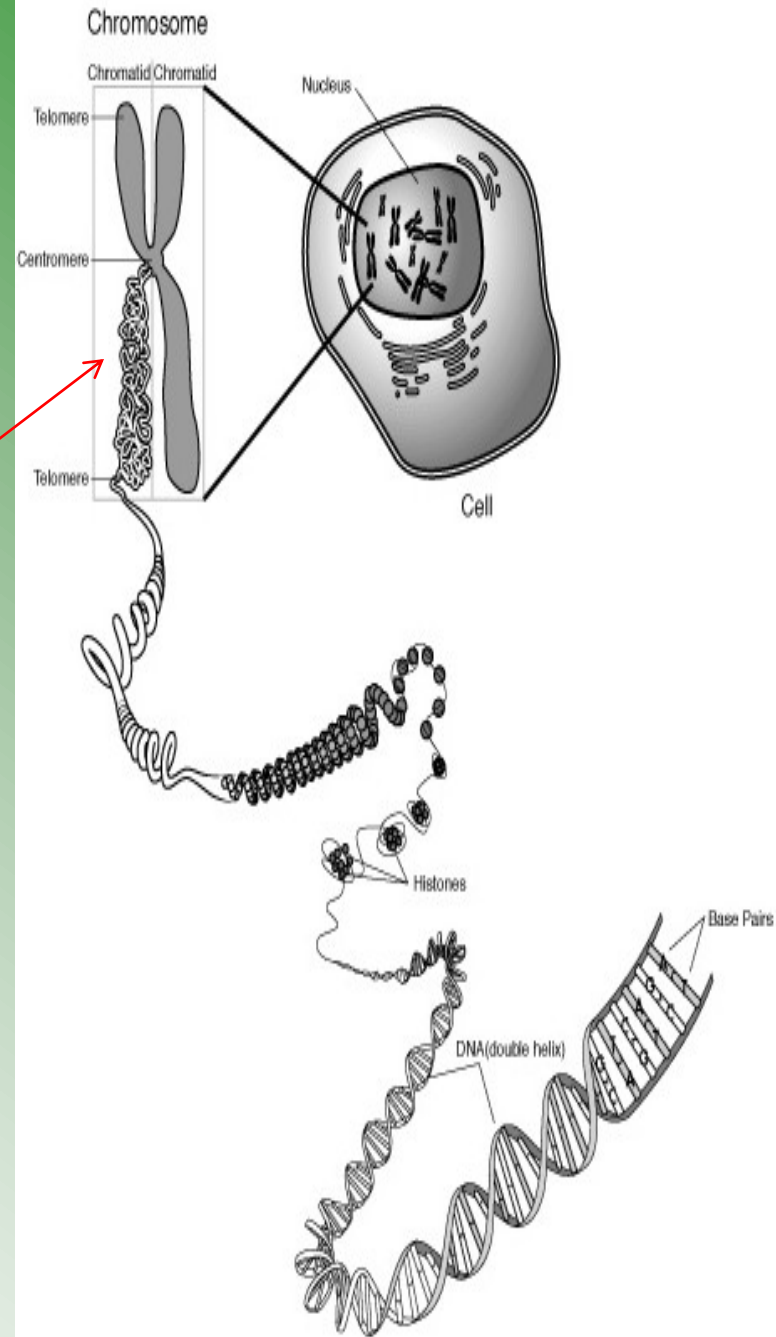


Cytogenetické vyšetření

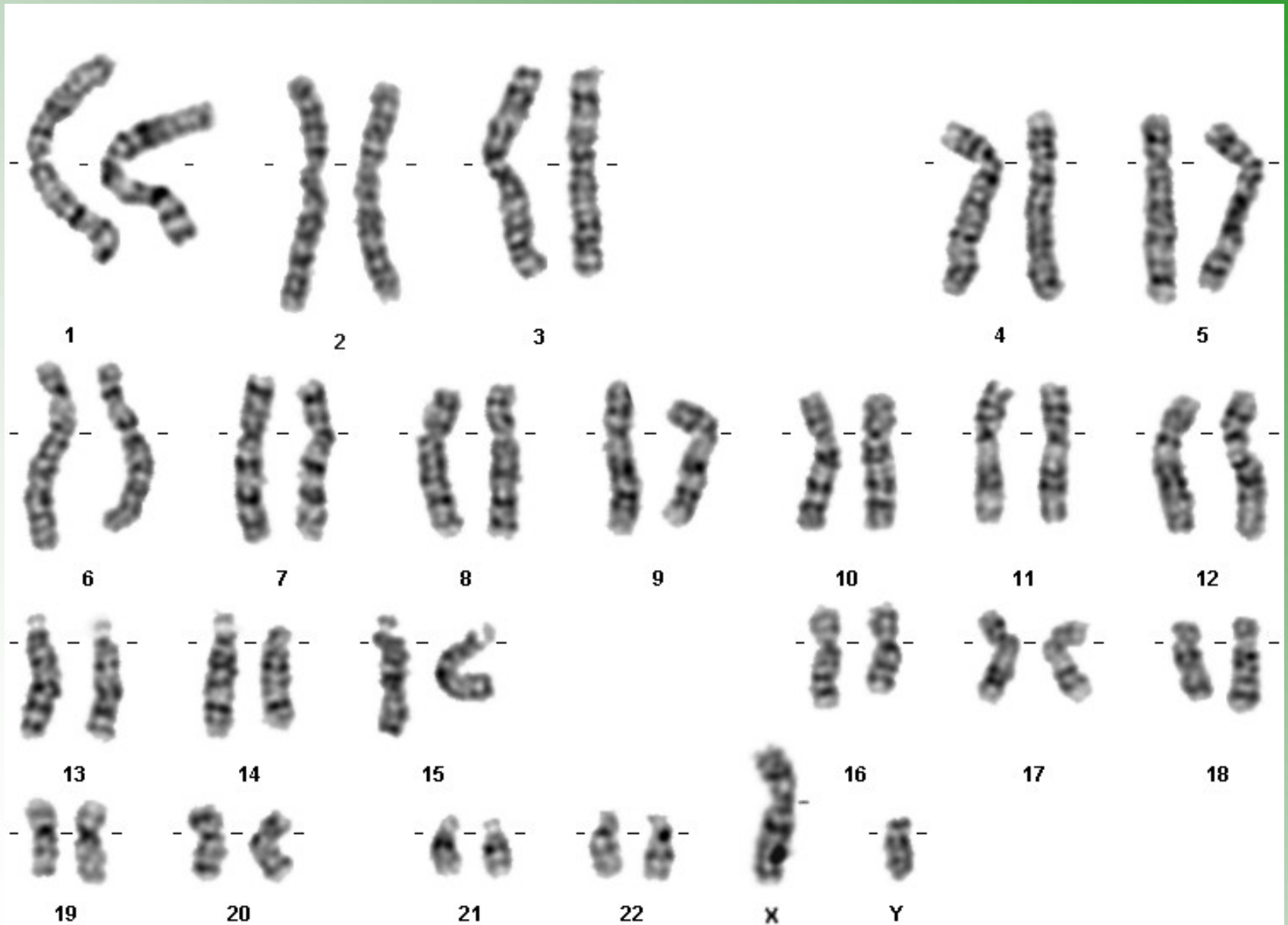
- Vrozené chromosomové aberace - stanovení karyotypu
- Získané chromosomové aberace - , onkologičtí pacienti, riziko zevního prostředí (chemikálie, záření, terapie...)



chromosom

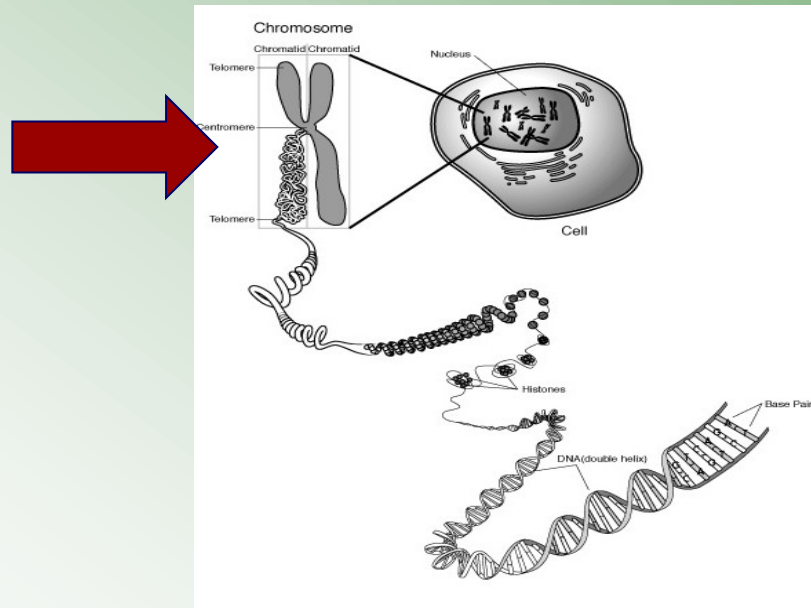


Normální mužský karyotyp - G pruhy, 46,XY



Vrozené chromosomové aberace (VCA)

Klinické příznaky, diagnostika



Chromozomové aberace (CHA)

- Pro každé počaté dítě platí obecné genetické riziko 3-5%, že se může narodit s nějakou VVV.
- **vrozené CHA:**
 - 20 - 50% všech početí
 - 50 - 60% abortů v trimestru
 - 0,56 - 0,7 % živě rozených dětí
- **získané CHA:**
 - onkocytogenetika, rizikové prostředí, léky

Typy vrozených chromosomových aberací

- Numerické
- **Strukturální**

- Balancované
- **Nebalancované**

- Autosomů
- **Gonosomů**

Vznik VCA

- **20%** zděděné
- **80%** de novo

Frekvence VCA

• Živě narození	0,6%
• Balancované	0,2%
• <u>Nebalancované</u>	<u>0,4%</u>
• SA	50%
• Mrtvěrozené děti	11,1%
• Novorozenci s VVV	15%
• Nedonošení	2,5%

Selekce anomálií - riziko SA

- Normální plod 10-15%
- VCA 93%
- Downův syndrom 75%
- Edwardsův, Patauův syndrom 95%
- Turner syndrom až 99%
- VCA strukturální balancované 16%
- VCA strukturální nebalancované 86%

Závislost VCA plodu na věku matky v %

<u>Věk matky riziko VCA v %</u>	<u>+21</u>	<u>vše</u>
• 20-24	pod 0,1	
• 35	0,4	0,9
• 40	1,3	2,9
• 45	4,4	6,2
• 47	7,0	9,6

Materiál pro cytogenetické vyšetření VCA

- prenatálně
- buňky plodové vody
- choriové klky
- placenta
- pupečnicková krev
- tkáně potracených plodů

- postnatálně
- periferní krev (+ Heparin)
- vzorky různých tkání (biopsie kožní, stěry bukalní sliznice..)

Cytogenetické vyšetření postnatální

- Materiál pro cytogenetické vyšetření
- Obvykle 2-3 ml krve + 5-6 kapek Heparinu
- Protřepat
- Předat do laboratoře
- Objednané termín vyšetření
- Kultivace
- Výsledek nejdříve za 7 dní, obvykle za 1 měsíc

Nejčastější indikace k postnatálnímu stanovení karyotypu

1. typický fenotyp - podezření na VCA
2. novorozenec s mnohočetnými vývojovými vadami
3. neprospívající kojeneček +/- stigmata
4. psychomotorická retardace +/- stigmata
5. anomálie genitálu
6. porucha pohlavního vývoje
7. sterilní a infertilní páry
8. dárci gamet

Nejčastější indikace k prenatálnímu stanovení karyotypu (plodu)

1. Patologický UZ nález plodu
2. Patologický nález v biochemickém screeningu
3. Vyšší věk rodičů
4. Rodiče nesou balancovanou chromosomovou aberaci
5. Předchozí porod dítěte s vrozenou chromosomovou aberací

Numerické - početní VCA

- Jiný počet než 46 chromosomů
- **Autosomy**
- Downův syndrom, 47,XX,+21, 47,XY,+21
- Edwardsův syndrom, 47,XX(XY),+18
- Patauův syndrom, 47, XX(XY), +13
- **Gonosomy**
- Turner syndrom, 45,X
- Klinefelterův syndrom, 47,XXY

Downův syndrom

47,XX(XY),+21

- 1/800 novorozenců, 1/28 - SA
- androtropie 3:2
- 75% plodů s trisomií 21 se potratí
- 95%- prostá trisomie, 5% translokace

- prenatálně - BCH screening I. a II. trimestr, UZ NT, NB, VCC, diskrepance FL/BPP, VVV?

- Postnatálně asi 1/3 srdeční vada, typicky A-V kanál, typická kraniofaciální dysmorfie, malá postava, PMR, příčná dlaň. rýha, hypotonie, časté infekce, ALL, další vrozené vývojové vady

Downův syndrom

- IQ 25-50
- malá zavalitá postava
- kulatý obličej
- mongoloidní oční štěrby
- hypertelorismus
- široký kořen nosu
- kožní řasa na zátylku
- malá ústa, velký jazyk
- opičí rýhy HK
- další

Syndrom Edwards

47,XX(XY),+18

- 1/5000 novorozenců, 1/45 SA
- gynekotropie 4:1
- SA - 95%, většinou úmrtí do 1 roku
- prenatálně hypotrofie plodu, UZ -VVV, atypický profil, atypické držení rukou
- postnatálně protáhlé patičky, protáhlé záhlaví, atypické držení rukou a prstů rukou, atypický profil obličeje, malá brada, hypotrofie, různé VVV

Edwardsův syndrom

- růstová retardace
intrauterinní, hypotrofie
- microcephalie
- dolichocephalie
- nízko posazené uši
- micromandibula
- atypické držení prstů
- atypický tvar nohou
- další závažné VVV

Syndrom Patau

47,XX(XY),+13

- 1/5000-10 000 novorozenců, 1/90 SA
- 95% plodů se spont. potratí
- většinou úmrtí do 1 roku
- prenatálně UZ - vývoj. vady
- postnatálně oboustranný rozštěp rtu a patra, vývojové vady CNS a oka, postaxiální hexadaktilie, další VVV

Patauův syndrom

- oboustranný rozštěp rtu a patra
- kožní defekty ve vlasaté části hlavy
- vrozené vady mozku (holoprosencephalie)
- micro-anophthalmia
- hexadactilie
- VCC a jiné

Jiné numerické chromosomové aberace

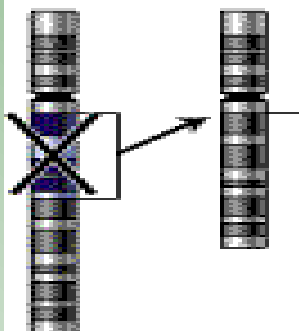
- většinou mozaiky
- +8 - syndrom Warkany
- +9 - syndrom Réthoré

Strukturální aberace

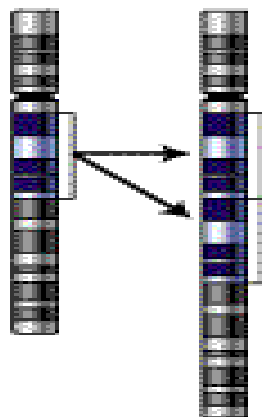
- chybění či přebývání části genetického materiálu kteréhokoli chromosomu, atypická struktura - vedle sebe se dostanou části genetického materiálu, které tam za normálních okolností nepatří - poziční efekt
- částečné-parciální delece
- parciální trisomie
- inverze, inzerce, duplikace...

Types of mutation

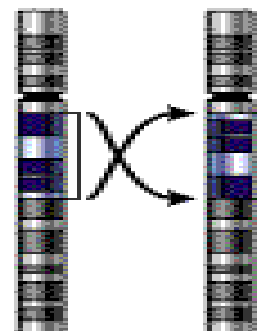
Deletion



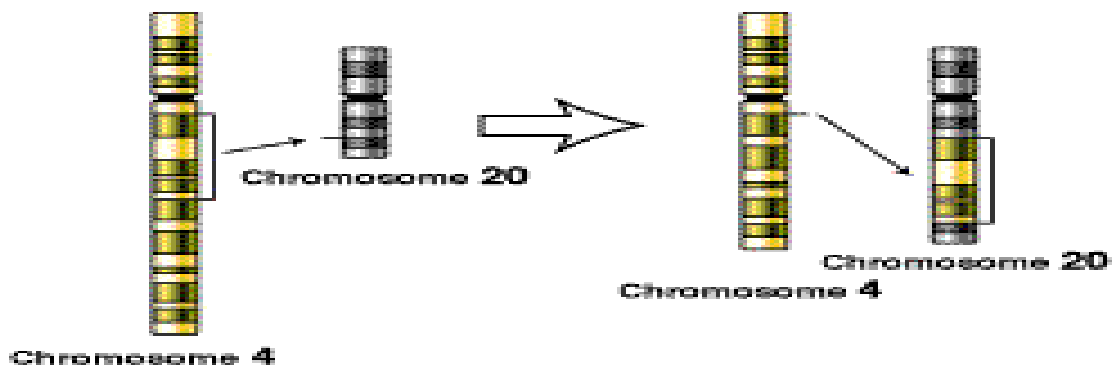
Duplication



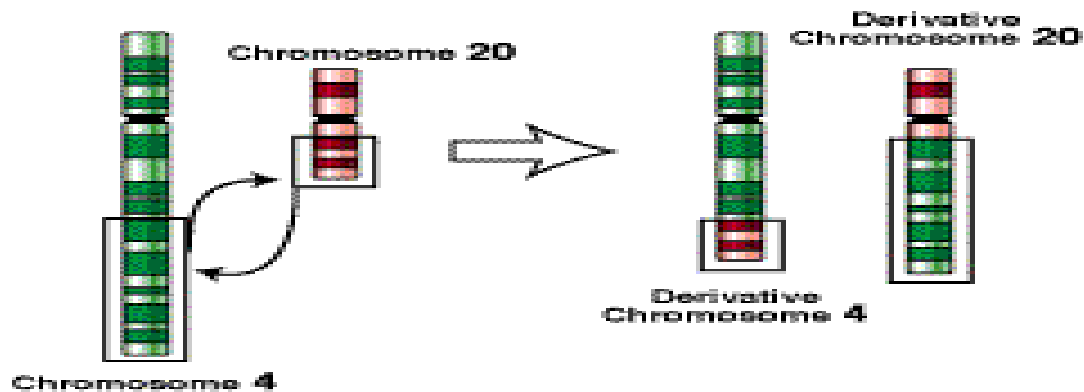
Inversion



Insertion



Translocation



Syndrom Wolf-Hirshorn

46,XX(XY),4p-

- těžká mentální retardace, typická kraniofaciální dysmorfie - hypertelorismus, hruškovitý nos, kapří ústa, pre- a postnatální růstová retardace, neprospívání
- další přidružené vývojové vady - srdeční, urogenitálního traktu...

Syndrom Cri du chat

46,XX(XY),5p-

- anomálie hrtanu způsobuje typický pláč podobný kočičímu mňoukání (jen v kojeneckém věku)
- nízká PH a PD, mentální retardace, malý vzrůst, neprospívání, měsíčkovitý drobný obličej, antimongoloidní postavení očních štěrbin, mikrocephalie
- další VVV - končetin, VCC...

Cri du chat

- 1:50 000
- typický křik novorozence
- laryngomalacie
- kulatá hlava
- antimongolismus
- epicanty
- hypotonie
- hypotrofie
- další vývojové vady

VCA - gonosomy

- Turnerův syndrom - 45,X,
45,X/46,XX, 46,XiX...
- **POZOR - 45,X/46,XY - malignita**
- Klinefelterův syndrom -47,XXY
- 47,XXX
- 47, XYY
- ženy 46,XY, female
- muži 46,XX, male

Turnerův syndrom

- 1/2500 děvčátek, min 95% plodů se potratí
- prenatalně - hydrops foetus, hygroma coli
- postnatálně - lymfedém nártů a bérců, pterygium coli, VCC - koarktace aorty, malý vzrůst (léčba STH), další VVV, hypogenitalismus, hypergonadotropní hypogonadismus sterilita
- asi 45% jiný karyotyp mozaiky 45,X/46,XX/46,XY/47,XXX, strukturální aberace chromosomu X

Turnerův syndrom 45,X

- plod-hygroma colli, hydrops
- nižší por.váha a délka
- nízká vlasová hranice
- lymfedémy
- pterygia
- cubiti valgi
- stenosa aorty
- VVV ledvin
- štítovitý hrudník
- laterálně uložené
prsní bradavky
- malý vzrůst
- neplodnost

Klinefelterův syndrom

47,XXY

- Vysoká eunuchoidní postava, porucha růstu vousů, ženská distribuce podkožního tuku, hypoplasie testes, častěji retence, gynekomastie, sterilita - postupně až azoospermie
- PMR v max 5%
- prenatální záchyt většinou náhodný

Klinefelterův syndrom 47,XXY

- 1:670
- do puberty často bez nápadností
- opožděná puberta
- hypogonitalismus
- aspermie, sterilita
- ženské rozložení tuků
- gynekomastie
- chabé ochlupení

Další gonosomální aberace

- 47,XXX - žádné klinické příznaky, event. reprodukční potíže (opakované SA)
- malé mozaiky 45,X / 47,XXX / 46,XX - častý nález u pacientek s poruchami reprodukce
- 47,XYY - vysoký vzrůst - nad 200 cm, poruchy reprodukce, agresivní chování ??? není potvrzeno
- 48,XXXX a více X - stigmata, PMR

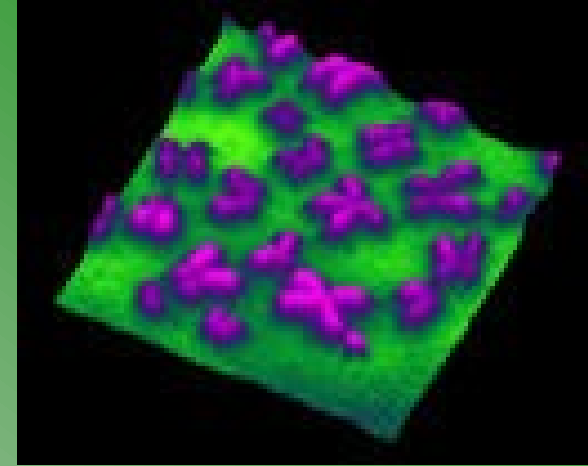
46,XX, male

- většinou translokace Yp - často na X chromosom, může být kamkoli
- klasickou cytogenetikou nelze tento malý úsek najít - nutno doplnit molekulárně cytogenetické metody (FISH) nebo DNA analýzu (SRY)
- normální mužský fenotyp, rysy Klinefelterova syndromu, sterilita, reprodukční problémy

46,XY,female

- Syndrom gonadální dysgenese - hypoplastická děloha a vagina většinou přítomny + dysgenetické gonády, amenorhea, ale po hormonální substituci mohou menstruovat! KARYOTYP!
- fenotyp normální ženský
- CAVE - malignita gonád (dříve-před 20 rokem)
- Syndrom testikulární feminizace - většinou slepě zakončená hypoplastická vagina, gonády - testes - často zjištěno při operaci inq. hernie, amenorhea, sy androgen-insensitivity - mutace SRY genu - možná částečně DNA dg.
- fenotyp normální ženský
- CAVE - malignita gonád (později- po 20 roce)

(Mikrocytogenetika) Molekulární cytogenetika



- FISH (fluorescenční in situ hybridizace), M-FISH, SKY (spektrální karyotypování), CGH (komparativní genomová hybridizace), MLPA
- submikroskopické změny (mikrodelece nebo mikroduplikace, marker chromosomy, složité přestavby, vyhledávání typických změn v onkologii...)
- rychlá diagnostika v časové tísní, v graviditě
- vyšetření v metafázi i interfázi

Syndrom Di George

- Velo - Kardio- Faciální syndrom
- CATCH 22
- Vrozené srdeční vady typické konotrunkální vady, faciální dysmorfie, hypoplasie - aplasie thymu event. příštítných tělísek, imunodefekty, hypoparathyreoidismus
- (22q11, 10p15, 4q34, 8p23, 9q34, 17p13)

Williams - Beuren syndrom

- del 7q11.23
- Faciální dysmorfie - Elfin face - silné rty, odstávající větší uši, srdeční vady - stenosis aorty, plicnice, hypokalcemie, malá postava, PMR, hernie, hrubý hlas, kostní anomálie, přátelská povaha, dobrý sluch...

Prader-Willi syndrom

- Hypotonie, hypotrofie, poruchy příjmu potravy v kojeneckém věku
- PMR, malá postava, obesita, hyperfagie, akromikrie, hypogonadismus později
- mikrodele delece 15q11-12 paternální

Prader-Willi syndrom

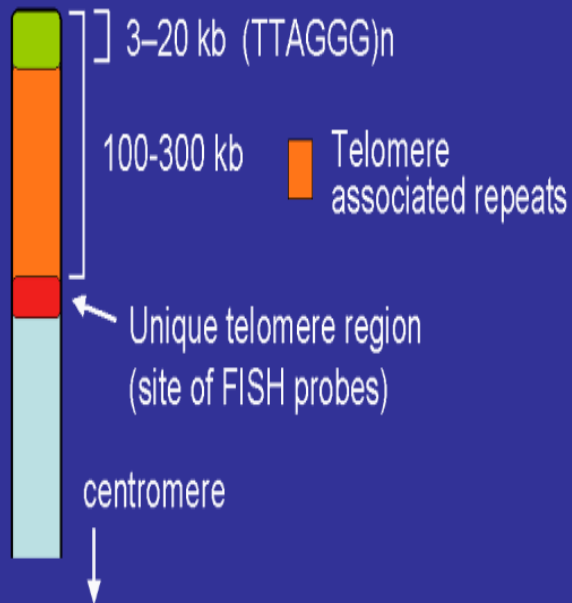
- Snížená aktivita plodu
- Neprospívání kojenců
- Hypotonie novorozenců
- Obesita
- Hyperfagie, neukojitelný hlad
- Hypogenitalismus, hypogonadismus
- PMR
- Malá postava
- Akromikrie
- Hypopigmentace
- Problémy s chováním

Angelman syndrom

- těžká PMR,
epilepsie, záchvaty
smíchu, těžce
opožděn vývoj řeči
- atypické chování
- stigmatizace
- mikrodelece
15q11-12 mat

Telomery

The telomere



- fyzické konce chromozomů
- úplné konce tvořeny proteiny a tandemovými repeticemi DNA(TTAGGG) 3-20 Kb (společné pro všechny chromozomy)
- TAR - doprovodné repetitivní sekvence subteloerické oblasti 100-300 Kb
- jedinečné sekvence - sondy pro FISH, MLPA, HR-CGH

Klinický význam přestaveb telomer

- aberace v této oblasti - příčina spontánních abortů, VVV a mentálních retardací
- **6-8 %** pacientů s dysmorfií a MR - mikrodelece subtelomerických oblastí chromozomů !!!

Prenatální diagnostika VCA

- **Screeningové vyšetření (celoplošné)**
- biochemický screening I. trimestru,
- biochemický screening II. trimestru
- integrovaný a kombinovaný screening
- screening UZ

- **Vyšetření cílené (invazivní)**

- CVS

- AMC

- Kordocentéza

- Specializovaný UZ

Biochemický screening



- Biochemický screening I. trimestru
- v 10.-12. týdnu těhotenství (t.g.)
- Biochemický screening II. trimestru
- 16-18. týdnu těhotenství

- Vyhledávání těhotenství se zvýšeným rizikem Downova syndromu, Edwardsova syndromu, rozštěpu neurální trubice nebo Smith-Lemli-Opitzova syndromu u plodu

- Vyšetření dobrovolné - doporučené všem těhotným, hodnotí specialista

Screening I. trimestr

- 10.-13.t.g. dle UZ
- PAPP-A, free beta hCG
- UZ - nuchální projasnění (NT v mm)
- UZ - přítomnost-osifikace nosní kůstky (NB+/-)
- Riziko M. Down (+21)
- Výpočet individuálního rizika pro těhotenství
- Hodnotí specialista

BCH screening - II. trimestr

AFP - alfafetoprotein

hCG - choriový gonadotropin

uE3 - nekojugovaný estriol

- Individuální prozi pro: M. Down, sy Edwards, rozštěpy neurální trubice (NTD)
- **Positivní: 1/250 a méně**
- **Hraniční: 1/250 - 1/350**
- **Kombinovaný, integrovaný screening**

Prenatální biochemický screening

- Hodnotí se počítačový výsledek
- **Individuální riziko**
- Zvýšené riziko = doporučení genetické konzultace a dalšího upřesňujícího vyšetření
- ultrazvuk
- odběr plodové vody

Ultrazvukový screening

- **10-13.t.g.** - délka těhotenství, počet plodů, srdeční akce, základní anatomie plodu
- projasnění na krčku plodu NT, přítomnost nosní kůstky NB+/- k hodnocení riziko Downova syndromu u plodu a další
- **20.t.g.** - poznatelné vrozené vývojové vady a nepřímé známky VCA, velikost plodu, množství plodové vody, srdeční akce
- **21.t.g.** - vrozené srdeční vady
- **Vyšetření by měl vždy provádět specialista**

Invazivní postupy

- CVS - odběr choriových klků - od 11.t.g.
- AMC - odběr plodové vody
- Časná AMC - 12-14.t.g.
- Klasická AMC 15-18.t.g.
- Pozdní AMC
- Kordocenteza - odběr fetální krve z pupečníku
- Placentocenteza

Důvody k odběru plodové vody

- **Positivní biochemický screening**
- **Patologický ultrazvukový nález u plodu**
- **Vyšší věk rodičů**
- **Nosičství balancované chromosomové aberace u rodičů**
- **Chromosomová aberace v rodině**

(Monogenně dědičné nemocnění v rodině-DNA analýza)

Preimplantační genetická diagnostika (PGD)

- Jedná se o časnou prenatální diagnostiku, která je vázaná na techniky umělého oplodnění.
- PGD je metoda umožňující genetickým vyšetřením jedné nebo dvou buněk (blastomer) odebraných z vyvíjejícího se embrya odhalit genetické abnormality budoucího plodu. K transferu do dělohy lze vybrat pouze embrya bez genetické zátěže.
- Před provedením PGD doporučujeme prekoncepční genetické vyšetření a stanovení karyotypu partnerů, DNA analýza rodičů při monogenně dědičném onemocnění.

Preimplantační genetická diagnostika v.s. preimplantační genetický screening častých aneuploidií

- **PG Diagnostika** - vyšetření u párů s vysokým genetickým rizikem onemocnění u plodu
- Strukturní chrom. aberace (FISH)
- Monogenně dědičná onemocnění (DNA analýza)

- **PG Screening** - screening nejčastějších aneuploidií, riziko je zvýšené vzhledem k věku nebo nepříznivé reprodukční anamnéze (FISH)

Preimplantační genetický screening nejčastějších aneuploidií

Nejčastěji vyšetřované chromosomy

- 13, 15, 16, 18, 21, 22, X, Y
- příčiny nejčastějších aneuploidií
- příčiny spontánních potratů

Výhody PGD

- detekce genetických změn v nejranějším stádiu prenatálního vývoje
- zvýšení pravděpodobnosti úspěšného transferu a tím i úspěšné gravidit
- snížení rizika spontánního potratu výběrem embrya bez chromozomové aberace
- snížení potřeby ukončení gravidity z genetické indikace
- snížení psychické zátěže pro rodiče

Nevýhody PGD

- nutnost IVF (i u plodných párů)
- časová tíseň
- finanční náročnost metody
- možno provádět pouze malé množství materiálu
- (dg. z 1 - 2 buněk)
- větší riziko diagnostického omylu prenatální diagnostiky
- neodhalení případného mozaicizmu !!
- **nutno doporučit vždy kontrolu klasickými metodami**
- etické hledisko

**Prenatální diagnostika u nás
není ošetřena zákonem.**

**Zákon ČNR č. 66/1986 o
umělém přerušení
těhotenství**

Vyhláška MZd 75/86

Paragraf 2

- Po uplynutí délky 12. týdnů lze uměle přerušit těhotenství, jen je-li ohrožen život ženy nebo je prokázáno těžké poškození plodu nebo že plod je neschopen života.
- Svědčí-li pro umělé přerušení těhotenství **genetické důvody**, lze uměle přerušit těhotenství nejpozději do dosažení **24 týdnů těhotenství**.

Genetická indikace k UUT

- závažné dědičné choroby nebo VV diagnostikované u plodu metodami prenatální diagnostiky nebo průkaz jejich vysokého rizika
- riziko postižení závažnou dědičnou chorobou nebo vadou nad 10% stanovené genetickým vyšetřením
- faktory s prokázanými teratogenními nebo mutagenními účinky pro plod