

# Reprodukční genetika

Lékařská genetika  
a gynekologie a porodnictví

2010

# Reprodukční genetik

Prekoncepční vyšetření

Možnosti genetického vyšetření

u párů s poruchami reprodukce

Prenatální diagnostika

Preimplantační genetická diagnostika

Vyšetření potenciálních dárců gamet

# Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty

- Aktuální zdravotní stav
- Rodinná zátěž - rodinná anamnesa - rodinný lékař
- Konzultace dlouhodobé léčby vzhledem k plánované graviditě, konzultace základního onemocnění vzhledem k plánované graviditě (epilepsie, diabetes mellitus, psychosy, hypertenze, asthma bronchiale, Crohnova choroba,....)

# Genetické poradenství a genetické vyšetření u poruch reprodukce

- Je porucha fertility důsledkem genetické poruchy, která může být přenášena do další generace?
- Může korekce fertility zvýšit riziko výskytu malformací, chorob a VCA u potomků?
- Může genetické vyšetření a prenatální diagnostika snížit toto riziko?

# Genetické příčiny poruch reprodukce

- Vrozená chromosomová aberace
- Monogenně dědičné onemocnění
- VVV, multifaktoriálně dědičné onemocnění
- Zvýšená tendence ke spontánním potratům v rámci dědičných trombofílií
- Poruchy spermatogeneze na základě poruchy v genetickém materiálu

# Příčiny opakovaných fetálních ztrát

- gynekologické
- genetické
- hematologické
- imunologické
- endokrinologické
- environmentální
- jiné

# Interdisciplinární péče

- Gynekologie
- Centrum asistované reprodukce
- Endokrinologie
- Urologie
- Andrologie
- Imunologie
- Další vyšetření dle event. základního onemocnění
- Lékařská genetika

# Vrozené chromosomové aberace

- Populační frekvence **0,58-0,7 %**,  
z toho v balancované formě asi **0,2 %**
- Nosiči balancované přestavby mají zvýšené riziko reprodukčních obtíží
- **Neplodnost**
- **Opakované fetální ztráty**
- **Porod dítěte s nebalancovanou přestavbou**



Vrozené chromosomové aberace  
se vyskytují s populační  
frekvencí cca **0,6%**.

U našeho souboru 3127 osob,  
vyšetřovaných pro poruchu  
reprodukce nalezeno 228 nosičů  
VCA - tj. **7,3%**.

# Trombofilní mutace

- Zvýšené vrozené riziko k hlubokým žilním trombózám, náhlým cévním příhodám ischemickým a emboliím i v mladém věku
- Zvýšené riziko opakovaných fetálních ztrát, IUGR, infarktů placenty, HELP syndromu, mrtvěrozených dětí

# Leidenská mutace G1691A f V

- frekvence v bílé evropské populaci asi **5 - 9%**
- AD dědičnost
- zvýšení rizika tromboembolismu u homozygotů 50-100x, u heterozygotů 5-10x
- asociace s rizikem časných fetálních ztrát není potvrzena
- **zvýšuje riziko fetálních ztrát od konce I. trimestru, ve II. a III. trimestru**

# G20210A f II Prothrombin

- v heterozygotním stavu se mutace vyskytuje asi u **2-3%** populace
- zvýšení rizika tromboembolismu
- **nosičství je spojeno se zvýšeným rizikem fetálních ztrát po 12.t.g., abrupce, preeklampsie, IUGR**
- riziko časných SA není potvrzeno

# Mužská sterilita

- Oligoasthenoteratospermie - azoospermie
- Chromosomové aberace
- Získané chromosomové aberace (zevní riziko)
- Mikrodelece Yq11,23 - gen DAZ - oblasti AZF a,b,c
- CFTR gen - mutace, (TG-5T) varianty v nekódující oblasti intronu 8 CFTR genu (CBAVD)

# Genetické vyšetření u párů s poruchou reprodukce

- Je nutné zařadit ?
- Proč provádět  
genetické vyšetření  
u reprodukčních  
potíží ?
- Kdy zařadit  
genetické vyšetření?



# Význam genetického vyšetření u párů s poruchou reprodukce

- Vysoce riziková skupina
- Genetická konzultace - informace partnerů o výsledcích genetického vyšetření a jejich důsledcích - rizicích pro potomky
- Cílené vyšetření partnerky a partnera
- Při patologickém nálezů, případně vyšetření dalších rodinných příslušníků v riziku
- Doporučení cílené prenatální diagnostiky

# Rizika

- Všechno nelze odhalit prekoncepčním ani prenatálním vyšetřením
- Vyšší riziko u vícečetných gravidit
- riziko předčasných porodů, fetálních ztrát
- U některých metodik asistované reprodukce je mírně zvýšené riziko chromosomových aberací u potomků
- Riziko přenosu mužské neplodnosti - delece AZF
- Darované gamety, embrya



# Prenatální diagnostika

# Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě -  
prenatální diagnostika a  
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

# Doporučení Rady Evropy 1990

- genetická konzultace vždy
- vždy pro závažná postižení
- akreditovaná pracoviště
- konzultace nedirektivní
- participace obou partnerů

# Doporučení Rady Evropy 1990

- informovaný souhlas i pro rutinní metody
- informace dostatečná
- svoboda volby, bez závislosti na dalších administrativních postupech
- zákaz diskriminace
- důvěrnost informací

# Prenatální diagnostika

- Screeningová vyšetření
- Cílená vyšetření
- Neinvazivní
- Invazivní

# Neinvazivní postupy

- UZ vyšetření
- Biochemický screening

# Biochemický screening

- I. trimestr
- (NT, PAPP-A, FBhCH)
- Kombinovaný screening
  
- II. trimestr
- (AFP, hCG, uE3)
  
- Integrovaný screening
- Vyhledávání zvýšeného rizika Downova syndromu, event. +18, +13, NTD, SLOS



# UZ screening třístupňový

- 12.-20.-33.t.g.
- detekce poznatelných vývojových vad
- detekce poznatelných srdečních vad
- detekce nepřímých známek chromosomových aberací
- kontrola růstu a vývoje plodu

# Invazivní postupy

- **CVS** - odběr choriových klků (11.-14.t.g.)
- **AMC** - odběr plodové vody (15.-18.t.g.)
- **Kordocenteza** - odběr fetální krve z pupečníku (po 20.t.g.)
- **Placentocenteza**

# Indikace k odběru plodové vody

- Patologický výsledek biochemického screeningu
- Patologický UZ nález u plodu
- **???** Věk rodičů - ženy nad 35/38 let, součet věku partnerů nad 70-75 let
- Nosičství balancované chromosomové aberace u rodičů
- Vrozená chromosomová aberace v rodině, v předchozím těhotenství
- **???** IVF/ICSI...
- Monogenně dědičné onemocnění v rodině

# Prenatální vyšetření metodou QF PCR complete

- Vyšetření nejčastějších početních změn chromosomů 13, 18, 21, X a Y
- Výsledek za 24-48 hodin
- Indikace: časová tíseň nebo samoplátci
- Cena 2500,- Kč

# Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika

- Vyšetření karyotypu plodu
- Vyšetření mikrotelecií
- DNA analýza monogeně podmíněných onemocnění

# Preimplantační genetická diagnostika

- Po IVF
- **Preimplantační screening** nejčastějších aneuploidií - chromosomy 13,18,21,X,Y, 15,16,22
- **Preimplantační genetická diagnostika**
- Strukturní chromosomové aberace - rodiče nosiči balancované aberace
- Monogenní choroby cíleně dle RA

# Výhody PGD

- časná detekce genetických vad
- zvýšení pravděpodobnosti úspěšného transferu a tím i úspěšné gravidity
- snížení rizika spontánního potratu výběrem embrya bez chromosomové aberace
- snížení potřeby ukončení gravidity z genetické indikace
- snížení psychické zátěže pro rodiče

# Nevýhody PGD

- časová tíseň
- finanční náročnost metody
- malé množství materiálu (diagnosa z 1 nebo 2 buněk)
- nutnost IVF i u fertálních párů
- nutno doporučit vždy kontrolu klasickými metodami
- větší riziko diagnostického omylu
- neodhalení případného mozaicizmu !!
- etické hledisko
- finanční náročnost
- náročnost na tým, pracoviště a správnou praxi



# Preimplantační genetické vyšetření nejčastějších aneuploidií

# Prenatální a perinatální management těhotenství ze zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí

- Konzultace odborníků, kteří budou nadále pečovat o těhotnou ženu - UZ specialisté, gynekolog, porodník, psychologická podpora..
- Konzultace specialistů, kteří budou pečovat po porodu o novorozence s postižením
- Plánovaný porod na pracovišti se specializovanou péčí - kardiocentrum, dětská chirurgie, kardiologie....

**Dárci gamet**

**preventivní vyšetření**

# Klinicko-genetické vyšetření

- osobní anamnesa
- třígenerační rodokmen
- vyhledávání genetické rodinné zátěže (vývojové vady, dědičná onemocnění, poruchy reprodukce)
- stanovení karyotypu
- analýza nejčastějších mutací CFTR genu

# Osobní a rodinná anamnesa

- sterilitas sanata - "vyléčení pacienti" ??
- bezdětní dárci a dárkyně ??
- zátěž v rodě bez dostupné zdravotní dokumentace ??
- přesnost anamnestických údajů závisí na informacích od dárců ??

# Reprodukční medicína

## Reprodukční genetiká

- interdisciplinární obor, který nutně vyžaduje úzkou a komplexní spolupráci specialistů v gynekologii, asistované reprodukci, lékařské genetice, prenatální diagnostice event. dalších oborů medicíny

**Genetické poradenství je nezbytné na všech úrovních celého vyšetřovacího i léčebného procesu.**

**Veškeré nabízené postupy v reprodukční medicíně - reprodukční genetice a prenatální diagnostice musí být provedeny na základě požadavku rodiny a s jejím informovaným souhlasem.**