

**Multifaktoriální -polygenní
dědičnost
Komplexní choroby
Teratogeny**

2011

Charakteristika

- onemocnění s multifaktoriální (komplexní) dědičností se nevyznačují mendelovskými typy dědičnosti
- onemocnění vykazují familiární agregaci, protože příbuzní postiženého jedince pravděpodobněji než nepříbuzné osoby nesou k onemocnění predisponující dispozice

- v patogenezi onemocnění hrají zásadní roli i negenetické faktory
- nemoc je častější mezi blízkými příbuznými a u vzdálenějších příbuzných se stává méně častou

Vrozené vývojové vady a nemoci s multifaktoriální dědičností

- Vrozené srdeční vady (VCC) 4-8/1000
- Rozštěpy rtu a patra (CL/P) 1/1000
- Rozštěpy neurální trubice (NTD), anencefalie, spina bifida, meningomyelokéla) 0,2-1/1000
- Pylorostenosa
- Vrozená luxace kyčlí
- Diabetes mellitus - většina typů
- Ischemická choroba srdeční (ICHS)
- Epilepsie esenciální

Genetické poradenství v rodech s multifaktoriálním onemocněním

- riziko rekurence (opakování) u prvostupňových příbuzných postiženého je mnohem vyšší než u vzdálenějších
- nejlepším odhadem rizika je empirické riziko, což je riziko rekurence pozorované u podobných rodin a u příbuzných stejného stupně příbuznosti

- Riziko rekurence je vyšší:
- když je postiženo více příbuzných
- při těžší formě postižení nebo ranějším nástupu onemocnění
- když je postižená osoba pohlaví, které bývá postižené méně často
- při příbuzenských sňatcích

Teratogeny

- teratogen je látka, jejíž působení na embryo nebo plod může způsobit jeho abnormální vývoj.
- působení může být přímé nebo přes mateřský organismus

Lidské teratogeny

- Fyzikální
(záření, teplo, mechanické vlivy)
- Chemické
(chemikálie, léky)
- Biologické
(infekce, plísně...)
- Metabolické dysbalance
(onemocnění matky)

Učinek teratogenu závisí na:

- dávce
- délce působení
- času působení
- genetické výbavě plodu i matky

Kritické vývojové periody

- do 14.-18. dne po koncepci platí pravidlo „vše nebo nic“
- 18.-90. den období organogeneze, nejcitlivější období pro vznik VVV
- mezi 5.-7. týdnem gravidity je nejvíce senzitivních period pro jednotlivé orgány

Záření

- vliv mutagenní
- vliv teratogenní - růstová retardace, velké VVV až smrt plodu
- hraniční dávka 0,6 Gy
- teratogenní dávka 2,0 Gy
- běžná vyšetřovací rtg. dávka 0,01Gy
- Výpočet dávky záření na plod - Ústav pro jadernou bezpečnost

Hypertermie

- Hyperpyrexie při infekci
- Hypertermie - zaměstání, sauna, slunění
- VVV- defekty neurální trubice, mikrophtalmie, hypoplasie střední části obličeje, psychomotorická retardace (PMR)

Léky

- Rozdělení léků pro praxi do kategorií

- A
- B
- C
- D
- X

- Food and Drug Administration, 1980

A

- v kontrolovaných studiích nebylo prokázáno riziko pro plod v prvním trimestru ani ovlivnění vývoje plodu v dalším období gravidity
- přípravek se jeví jako bezpečný

B

- reprodukční studie na zvířatech neprokazují riziko pro plod, ale chybí kontrolované studie u žen
- reprodukční studie na zvířatech prokázaly nežádoucí účinky, které však v kontrolovaných studiích u žen nebyla potvrzeny

C

- studie na zvířatech potvrzují teratogenní, embryotoxický či jiný nežádoucí účinek na plod, ale kontrolované studie u žen nejsou
- chybí studie na zvířatech a člověku
- přípravek se má podávat opatrně a pouze v případech, kdy benefit pro ženu z jeho podání převyšuje potenciální riziko pro plod

D

- je prokázané riziko pro lidský plod
- lék je možné podat v situaci, kdy je jeho podání pro ženu nezbytné např. život zachraňující a kdy není jiný bezpečnější lék pro plod k dispozici



- studie na zvířatech i na člověku jednoznačně prokazují teratogenní účinek
- jsou to léky absolutně kontraindikované v graviditě

Léky s teratogenním účinkem

- Thalidomid
- Hydantoin
- Valproová kyselina
- Warfarin
- Trimetadion
- Aminopterin
- Methotrexat
- Cyklophosphamid

Léky s teratogenním účinkem

- Retinoidy
- Lithium
- Antithyreoidika
- Androgeny
- Penicilamin
- Enalapril, Captopril
- Antituberkulotika - Streptomycin

Thalaidomid

- poruchy organogeneze-redukční deformity končetin, vady srdeční, gastrointestinálního traktu (GIT), urogenitálního traktu, orofaciální oblasti, mikroocie, defekty centrální nervové soustavy (CNS)
- antiproliferativní působení (t.č. cytostatikum)

Hydantoinatový syndrom

- mírná faciální stigmatisace, hypoplasie střední části obličeje, růstová retardace, poruchy chování, mírná MR, hypoplasie prstů, nehtů
- antiepileptika zvyšují obecně riziko VVV asi 3x vyšší riziko při kombinované terapii ale riziko při epi záchvatech je ještě vyšší !!!
- prevence - Acidum folicum

Aminopterin a Methotrexat

- antagonist kyseliny listové
- faciální dysmorfie, rozštěpy obličejové, malá dolní čelist, anomálie uší, hydrocefalus, růstová a mentální retardace, aborty

Warfarin

- kumarinové antikoagulans
- faciální dysmorfie - hypoplasie nosní chrupavky
- defekty CNS

Retinoidy

- rozštěpové vady obličeje, mikrognatie, oční anomálie, dysplasia uší
- vady CNS
- hypoplasie thymu
- defekty končetin

Infekce

- Toxoplasmosa
- Rubeola
- Cytomegalovirus
- Herpes viry
- Jiné (parvovirus, antropozoonosy..)

• TORCH

Toxoplasmosa

- chorioretinitis
 - hydrocephalus nebo mikrocefalie
 - intrakraniální kalcifikace, PMR
 - žloutenka, hepatosplenomegalie, karditida
 - prematurita
-
- pozitivní IgM u matky - terapie Rovamycinem
 - Prenatální dg.: serologie, známky zánětu, DNA-PCR)

Rubeola

- postižení sluchu
- postižení oka (katarakta, glaukom, mikroftalmie až slepota)
- mentální retardace
- VCC
- žloutenka, hepatosplenomegalie
- prevence - očkování

Cytomegalovirus

- intrauterinní růstová retardace
- mikrocefalie, kalcifikace v mozku, PMR
- hepatosplenomegalie

- nebezpečí infekce i při opakované CMV infekci matky
- prenatál.dg.: serologie, známky zánětu, DNA-PCR

Varicella zoster

- kožní léze, ulcerace, jizvení až defekty končetin
- poškození CNS, PMR
- oční vady

- prenatál.dg. - serologie, DNA-PCR

Metabolické dysbalance

- Fetalní alkoholový syndrom (FAS)
- Fenylketonurie (PKU)
- Cukrovka - Diabetes mellitus (DM)
- Hypothyreosa

Fetální alkoholový syndrom

- Hypotrofie, růstová retardace, PMR
 - faciální dysmorfie
 - VCC
 - defekty končetin
-
- abusus 60g čistého alkoholu denně dlouhodobě
 - spolupůsobí malnutrice matky, deficit kyseliny listové, horší lékařská péče...

Fenylketonurie matky

- nízká porodní váha, hypertonus
 - mikrocefalie, PMR
 - VCC
 - hyperaktivita
-
- novorozenecký screening
 - (frekvence 1/10 000 novorozenců, dědičnost AR)
 - Léčbu je třeba zahájit do 3 týdnů, jinak PMR

Diabetes mellitus matky

- pokud je choroba dlouhodobě špatně kompenzovaná a provázena vaskulárními komplikacemi komplikacemi je riziko VVV pro plod asi 2-3x vyšší, vyšší riziko SA
- CNS - anencefalie, mikrocefalie
- kardiovaskulární a genitourinární VVV
- skelet - syndrom kaudální regrese
- obličej - rozštěpy, postižení oční
- prevence - optimální kompenzace před a v těhotenství

Hypothyreosa matky

- hrubé rysy obličeje, makroglosie, vpáčený nos
- brachycefalie
- suchá kůže, spavost, zácpa
- opožděné kostní zrání

- neléčená - malý vzrůst, oligofrenie, postižení sluchu, narušení kyčlí (kachní chůze)
- novorozenecký screening
- hyperthyreosa - spíše riziko SA

Genetická konzultace při farmakoterapii

- Primární prevence
- prekoncepční porada, na základě anamnézy návrh optimálního postupu, konzultace optimální léčby pro plánované těhotenství s ošetřujícím lékařem
- Sekundární prevence
- upravit terapii v graviditě, zajistit specifickou prenatální diagnostiku pokud je možná
- UPT z genetické indikace - krajní řešení

Doporučení k umělému ukončení těhotenství (UPT, UUT) z genetické indikace

- Zákon ČNR č.66/86 a vyhl. MZ 75/86 o UPT částka 14 Genetická indikace k UPT
- Indikuje erudovaný genetik do konce 24.týdne gravidity

Důvody k UUT z genetické indikace

- závažné postižení plodu prokázané metodami prenatální diagnostiky
- závažná dědičná porucha s rizikem postižení plodu nad 10% (není prenatální diagnostika)
- prokázané působení teratogenů a mutagenů na plod (podloženo zdravotní dokumentací!!!)