



LÉKAŘSKÁ GENETIKA – KLINIKA

MUDR JANA ŠOUKALOVÁ

ÚSTAV LÉKAŘSKÉ GENETIKY A GENOMIKY
LF MU

TÉMATATA

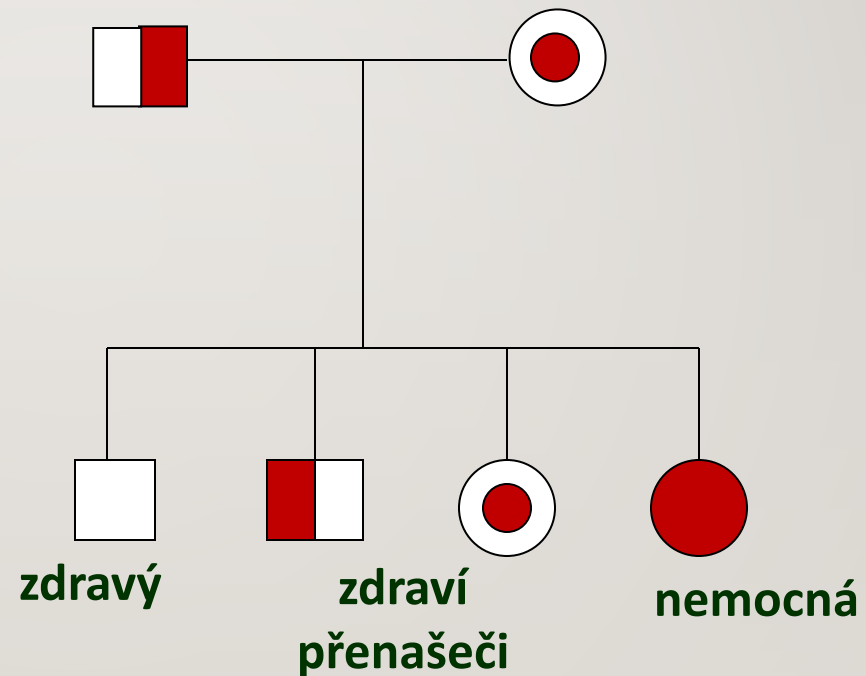
- Lékařská genetika - genetické poradenství, etické a právní aspekty
- Primární a sekundární genetická prevence
- Prenatální diagnostika
- Reprodukční genetika – genetické vyšetření párů s poruhou reprodukce
- Novorozenecký screening a časná postnatální diagnostika
- Vrozené chromozomové aberace - klinické projevy
- Monogenně dědičná onemocnění
- Komplexní dědičnost,
- Teratogeny

HISTORIE

- Gregor Mendel poprvé veřejně představil výsledky svých výzkumů s křížením rostlin 8. února a 8. března 1865.
- Publikum tehdy jeho přednášku nepochopilo. Většina posluchačů neměla tušení, o čem mluví.
- 1965 Brno – Janáčkovo divadlo
Konference k oslavě 100. výročí od zveřejnění Medelových objevů
- 1967 – vzniká obor Lékařská genetika
(věstník MZ)

Lékařská genetika 1967...

- Anamnéza
- Genealogie
- Karyotyp
- ↓
- **Genetická prognóza**



LÉKAŘSKÁ GENETIKA 2020....

- Anamnéza
- Genealogie
- Karyotyp
- Molekulární cytogenetika – FISH, MLPA, array-CGH
- DNA analýza- scoring nejčastějších mutací, analýza hot spot oblastí, nepřímá analýza DNA...
Sekvenování dle Sangerova, MLPA,
NGS – MPS, WES,
celogenomové sekvenování....



- **Genetická prognóza** ↓

LÉKAŘSKÁ GENETIKA

- Aplikace genetiky v diagnostice a léčebně preventivní péči
- Lékařská genetika se zabývá diagnostikou dědičných chorob
- Lékařská genetika se věnuje nejen jejich medicínským, ale i sociálním a psychologickým aspektům.
- Stejně jako ve všech ostatních oblastech medicíny i v lékařské genetice je zásadní stanovit správnou diagnózu a poskytnout vhodnou péči.
- Péče musí zahrnovat nejen pomoc postiženému jedinci, ale i členům rodiny, kteří by měli porozumět povaze a důsledkům onemocnění.

GENETICKÉ PORADENSTVÍ

- Kombinuje stanovení rizik s psychologickou a edukační činností.
- Vyvinulo se v novou zdravotnickou profesi.
- Věnuje se péči o pacienty s geneticky podmíněným onemocněním a jejich rodiny.
- Kromě přímého kontaktu s pacienty zajišťují kliničtí genetici potřebnou laboratorní diagnostiku, identifikují pacienty/příbuzné pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku nebo přenosu geneticky podmíněného onemocnění.

GENETICKÁ ONEMOCNĚNÍ

- Vrozené chromosomové aberace
- Monogenní onemocnění
Mitochondriální onemocnění
- Komplexní onemocnění/VV
multifaktoriální, polygenní

VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ

- Vzácné onemocnění je definováno frekvencí v populaci menší než 5 pacientů na 10 000 zdravých. Pacienti se vzácným onemocněním a jejich rodiny se často nacházejí ve velmi těžké životní situaci.
- Diagnostika těchto onemocnění vyžaduje specializované postupy a pro raritní výskyt choroby může správná diagnostika trvat několik měsíců i někdy i let.
- Dalším závažným problémem je, že na mnohá vzácná onemocnění zatím neexistuje účinný lék.
- Pro léčitelná vzácná onemocnění jsou léky obvykle extrémně drahé.
- Centralizace péče- specializovaná centra,
- Evropské referenční síť (ERN),
- Česká asociace pro vzácná onemocnění (ČAVO) od r.2012


Vzácná onemocnění

- 1 pacient na 2000 narozených
- 6000 – 8000 nemocí
- asi 30 000 000 pacientů se vzácnou nemocí
- stovky nových diagnóz ročně
- asi 80% vzácných nemocí má genetický původ

- **U tisíců nemocných dětí i dospělých nejen v České republice zatím lékaři přesně neví, jakou nemocí trpí, to s sebou přináší značné komplikace: není jasné, jak je možné je léčit, úředníci si neví rady s jejich zařazením do systému sociální péče...**

NÁRODNÍ STRATEGIE 2010-2020

Mezi hlavní cíle Národní strategie patří

- **včasná diagnostika a dostupnost adekvátní léčby vzácných onemocnění**
 - **koordinace a centralizace efektivní péče o pacienty se vzácným onemocněním**
 - **zlepšení vzdělání a informovanosti odborné i laické veřejnosti**
 - **spolupráce na národní i mezinárodní úrovni se zapojením patientských organizací**
 - **zlepšení identifikace vzácných onemocnění v rámci systému Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN)**
- 

EVROPSKÉ REFERENČNÍ SÍŤ

- **Evropské referenční sítě jsou virtuální sítě, které sdružují poskytovatele zdravotní péče v celé Evropě za účelem řešení komplexních nebo vzácných onemocnění, která vyžadují vysoce specializovanou léčbu a soustředění znalostí a prostředků.**
- **Sítě jsou zřizovány na základě čl. 12 Směrnice EU 2011/24 o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči, která zavazuje členské státy EU k podpoře Evropské referenční sítě zejména v oblasti vzácných onemocnění.**
- **V březnu 2017 bylo schváleno 24 evropských referenčních sítí, do kterých se zapojilo přes 900 vysoce specializovaných zdravotnických pracovišť z více než 300 nemocnic a 26 členských států.**
- **Poskytovatelé zdravotní péče v České republice se do této sítě zapojili velmi aktivně, do 17 sítí se zapojilo 8 poskytovatelů.**

Česká asociace pro vzácná onemocnění

Česká asociace pro vzácná onemocnění (ČAVO) vznikla v roce 2012. Posláním ČAVO je sdružovat organizace pacientů se vzácnými onemocněními i jednotlivé pacienty, zastupovat jejich zájmy a posilovat povědomí o specifické problematice vzácných onemocnění mezi odborníky ve zdravotnictví, představiteli státních i mezinárodních institucí a veřejnosti. V současné době se jedná o více než 30 organizací a další fyzické osoby.

<http://vzacna-onemocneni.cz/>



GENETICKÁ PRACOVNÍŠTĚ

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

DOPORUČENÍ KE GENETICKÉMU VYŠETŘENÍ

- rodiny s výskytem dědičného onemocnění, chromosomové aberace, vývojové vady
- páry léčené pro poruchy reprodukce
- těhotné ženy se zvýšeným rizikem postižení plodu
- příbuzenské páry
- osoby se zvýšeným rizikem indukovaných mutací (vliv zevního prostředí)
- dárci gamet
- pacienti s onkologickým onemocněním

GENETICKÁ KONZULTACE- SHROMÁŽDĚNÍ INFORMACÍ

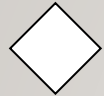
- Osobní anamnéza
- Rodinná anamnéza
- Genealogické vyšetření, sestavení minimálně třígeneračního rodokmenu – informace o zdravotním stavu jednotlivých členů rodiny
- Etnické informace • Konsanguinita • (Nonpaternita)
- Informovaný souhlas



muž



žena



neznámé pohlaví



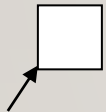
postižený



nepenetrující
přenašeč



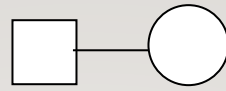
přenašeč



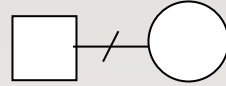
proband



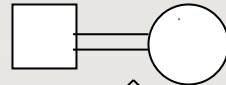
zemřelý jedinec



sňatek



rozvod



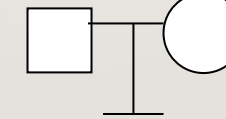
konsanguinita



monozygotní dvojčata



dizygotní dvojčata



žádné potomstvo



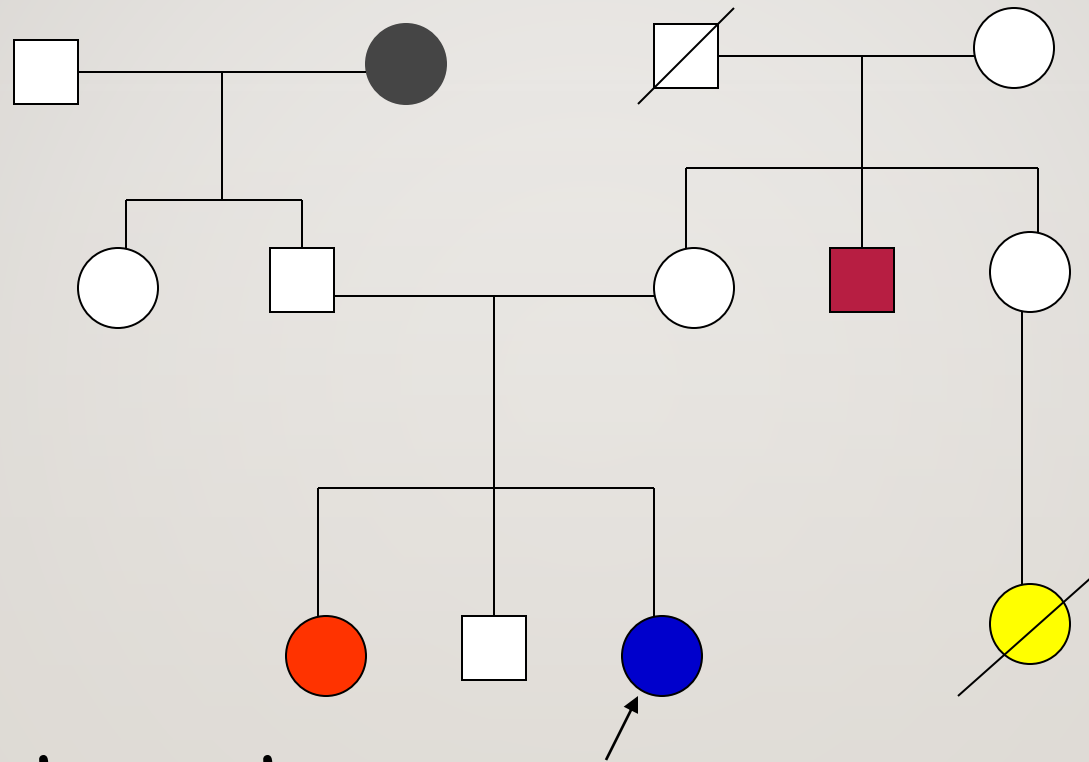
potrat



mrtvě narozené dítě

Symbols k zakreslení rodokmenu

Rodokmen



● Rozštěp rtu a patra

● Úmrtí novorozence

■ Syndaktilie

● Epilepsie

● Vrozená srdeční vada

KLINICKOGENETICKÉ VYŠETŘENÍ

- Somatické odchylky – stigmatizace – atypická vizáž
- Atypické chování, neprospívání...
- Vrozené vývojové vady
- Psychomotorický vývoj
- Mentální retardace
- Dermatoglyfy



Atypický tvar ušních boltců

Vpáčený kořen nosu



Příčná dlaňová rýha



HEXADACTYLIE



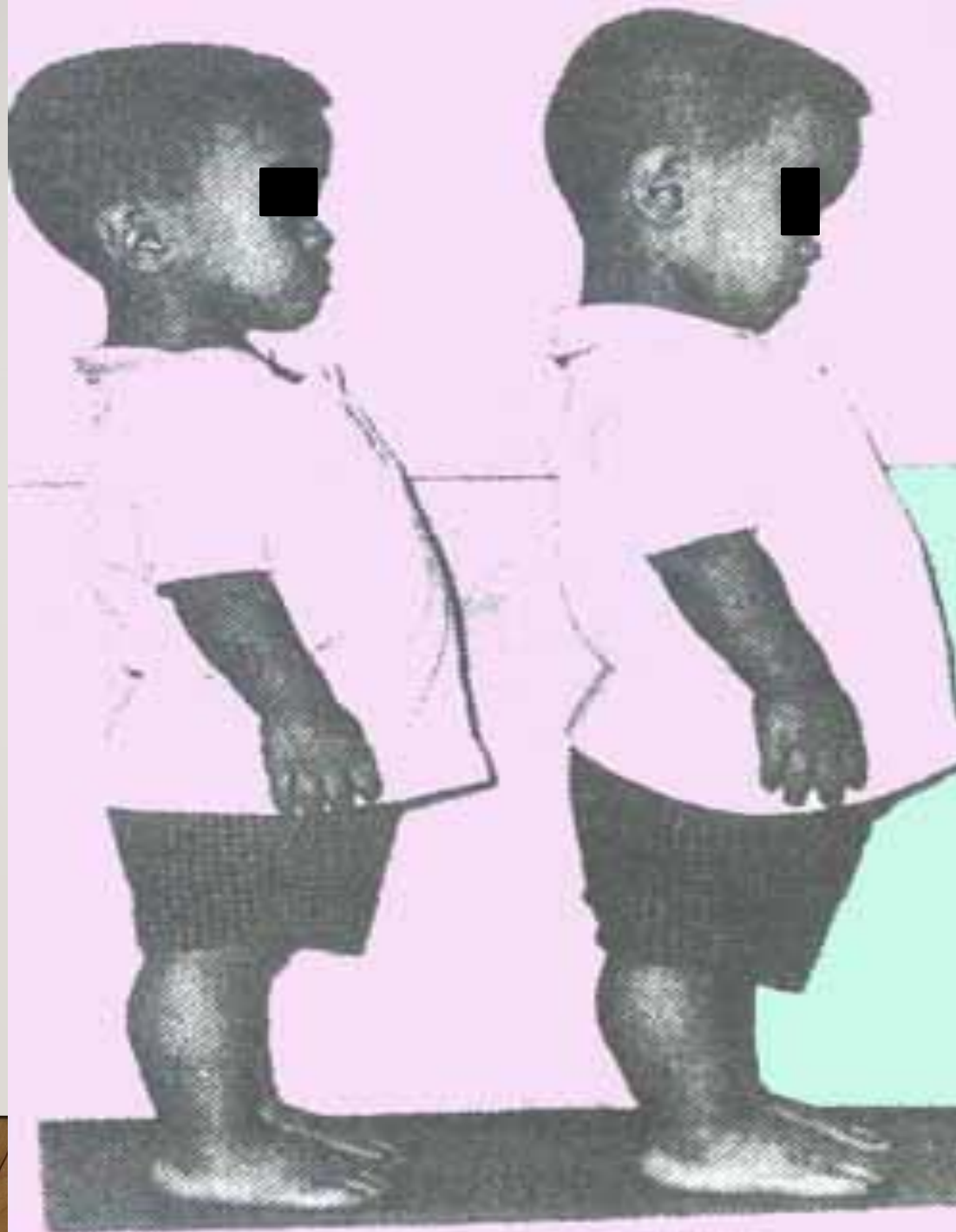
ATYPICKÉ KŘÍŽENÍ PRSTŮ (+18)



PROTAŽENÁ PATA (+18)



**Malý
vzrůst**



INDIKACE LABORATORNÍCH A DALŠÍCH ODBORNÝCH VYŠETŘENÍ

- Cytogenetika
- Molekulární cytogenetika
- DNA/RNA analýza

- Specializovaná vyšetření – kardiologie, neurologie,....

MOŽNOSTI GENETICKÝCH VYŠETŘENÍ

- Moderní metody umožňují paralelní analýzu skupiny pacientů a desítek nebo stovek genů, případně analýzu celoexomovou či celogenomovou.
- to lze využít pro diagnostiku tzv. heterogenních skupin onemocnění nebo pro diagnostiku extrémně vzácných nemocí.
- Rozvoj metod molekulární biologie však přináší i nutnost komplexního přístupu v interpretaci získaného obrovského množství dat
- Závěr není vždy jednoznačný, vyžaduje další „in silico“ analýzy, funkční testy získaných dat a spolupráci s odborníky v oblasti bioinformatiky
- Zařazení jednotlivých variant nemusí být trvalé, je spojeno se stupněm aktuálních znalostí v dané oblasti.
- Klinické využití těchto dat je postupné a mnohem pomalejší a může se v průběhu času měnit. To vede k nutnosti opakovaných analýz již dříve řešených diagnostik a jejich aktualizace ve světle nových poznatků a klade další nemalé nároky na lékaře všech oborů i klinické genetiky, molekulární biologie a bioinformatiky.

V tomto směru musí být informováni nejen ošetřující lékaři pacienta, ale i pacient a jeho rodina.

MOŽNOSTI GENETICKÝCH VYŠETŘENÍ

- Diagnostický proces tedy nemusí být jednorázovou záležitostí, může se jednat o proces dlouhodobý, který v průběhu času může vydat i rozporuplné výsledky.
- Velké množství sekvenčních variant genomu je třeba zpracovat a správně interpretovat.
- Je třeba zvážit, jaký význam dopad mohou mít informace získané moderními diagnostickými postupy v lékařské genetice pro pacienta, pro jeho odborného lékaře, pro klinického genetika a genetické poradenství, pro molekulárního biologa.
- Náhodné nevyžádané nálezy

Co referovat?

(klinickému genetikovi, lékaři specialistovi, pacientovi)

MOŽNOSTI GENETICKÝCH VYŠETŘENÍ

- V rámci genetického poradenství před laboratorním genetickým vyšetřením musí být nyní diskutována možnost náhodného zjištění dispozice ke geneticky podmíněným onemocněním – náhodné nebo neočekávané nálezy, které se mohou vyskytnout především u analýzy panelů genů a celogenomových vyšetření s využíváním metod sekvenace nové generace nebo v molekulární cytogenetice např. metody array-CGH
- Tyto nálezy nemusí souviset s onemocněním, které se primárně v rodině vyšetřuje, ale mohou mít i závažný dopad na zdravotní stav nositele této dispozice
- Informovaný souhlas
- Genetické poradenství

LEGISLATIVA

- Zákon 372/2011

Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách)

- Zákon 373/2011

Zákon o specifických zdravotních službách

- Úmluva o lidských právech a biomedicíně z roku 1996 (96/2006 Sb.)
- Doporučení odborných společností • www.slg.cz

ZÁKON O SPECIFICKÝCH ZDRAVOTNÍCH SLUŽBÁCH 373/2011 V AKT. ZNĚNÍ, ODDÍL 6, §28

- Znalost základních genetických zákonitostí je nezpochybnitelnou nutností pro lékaře libovolné specializace. Spolupráce kliniků všech medicínských oborů s lékaři se specializací v lékařské genetice je v moderní medicíně standardním postupem ukotveným i v české legislativě:
- **„Pokud lze z genetického laboratorního vyšetření předpokládat diagnostický závěr, podle něhož lze očekávat závažný medicínský dopad na zdraví embrya, plodu nebo vyšetřované osoby, včetně budoucích generací, nebo na zdraví jejich geneticky příbuzných osob, poskytovatel vždy doporučí genetické poradenství lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika, a to před a po vyšetření.**
- **Genetické poradenství podle věty první poskytovatel doporučí rodičům embrya nebo plodu, zákonnému zástupci nebo opatrovníkovi vyšetřované osoby, vyšetřované osobě a dotčeným geneticky příbuzným osobám.**
- Pokud je cílem genetického laboratorního vyšetření analýza získaných somatických změn v lidském genomu, není nutné provádět genetické poradenství lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika.“

GENETICKÁ PROGNOZA

- **Konzultace s klinickým genetikem**

Stanovení přesné klinické diagnózy (ve spolupráci s dalšími odborníky)

Potvrzení klinické diagnózy na „molekulární úrovni“ (analýza cytogenetická, analýza DNA)

- **Genetická prognóza pro rodinu:**

Je riziko opakování stejné nemoci v rodině?!

Kteří příbuzní mají riziko opakování stejné nemoci.

Kterým příbuzným můžeme doporučit genetické poradenství a genetická vyšetření?

Umíme snížit riziko opakování nemoci v rodině? Jak?

- **Genetická prevence**

- **Nedirektivní postup – nabízíme rodině možnosti vyšetření**

Maximum informací

Postup volí vždy rodina, genetik informuje a pomáhá realizovat

PREVENCE V LÉKAŘSKÉ GENETICE

- Primární
- Sekundární

PRIMÁRNÍ GENETICKÁ PREVENCE

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

PRIMÁRNÍ GENETICKÁ PREVENCE

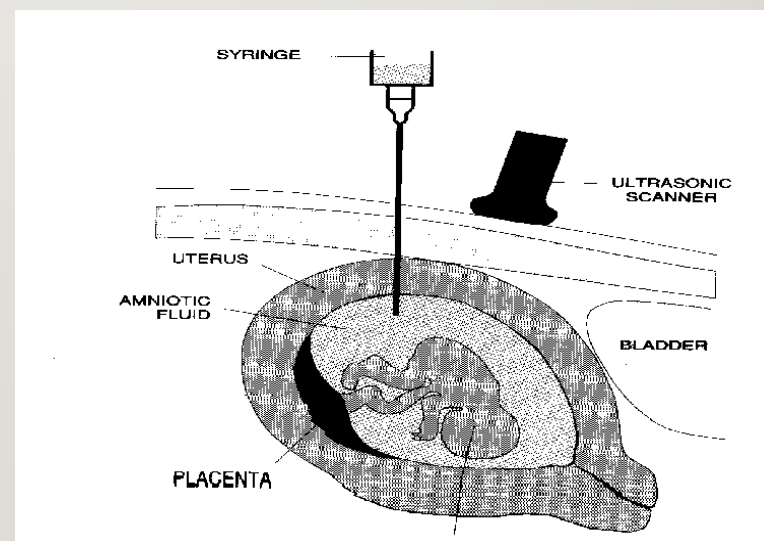
- Genetické poradenství
- Reprodukce v optimálním věku
- Prevence spontánních a indukovaných mutací
- Očkování proti zarděnkám, prevence dalších infekcí (toxoplasmosa..)
- Prekoncepční a perikoncepční péče
- Vitamínová prevence rozštěpových vad

PRIMÁRNÍ GENETICKÁ PREVENCE

- Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře nebo specialisty
- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Kontracepce
- Sterilizace
- Adopce
- Dárcovství gamet

SEKUNDÁRNÍ GENETICKÁ PREVENCE

- Postupy v graviditě – prenatalní diagnostika a časná postnatální diagnostika



SEKUNDÁRNÍ GENETICKÁ PREVENCE

- Genetické poradenství
- Prenatální screening vrozených vad a chromosomových aberací
- Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika
- Preimplantační diagnostika
- Prenatální a perinatální management těhotenství ze zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí
- Prenatální terapie - pokud je možná

SEKUNDÁRNÍ GENETICKÁ PREVENCE

- Předčasné ukončení těhotenství
- Postnatální screening
- Presymptomatický screening
- Zábřana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- Postnatální vyšetření, péče a terapie
- Retrospektivní genetické poradenství

PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Zahrnuje vyšetřovací postupy směřující k vyhledávání statisticky významné odchylky ve struktuře nebo funkci, která přesahuje hranice fenotypové variability



Prenatální diagnostika vrozených vad a dědičných nemocí umožňuje včasný záchyt a možnost v předstihu plánovat optimální perinatální péči.

V závažných případech předčasné ukončení gravidity.

PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA

- Screeningová vyšetření – pro všechny těhotné ženy
- Cílená vyšetření – v případě zvýšeného rizika nemoci /vady u plodu
- Neinvazivní prenatální vyšetření
- Invazivní prenatální vyšetření

NEINVAZIVNÍ POSTUPY

- UZ vyšetření
- Biochemické vyšetření
- Vyšetření volné fetální DNA plasmě matky (NIPT/NIPS) umožňuje dnes vyšetření (původ DNA je z placenty)
- Aneuploidie u plodu
- Mikrodeleční syndromy u plodu
- Rh faktor plodu
- Určení pohlaví plodu (XR, XD)
- Některé monogenní nemoci u plodu

SCREENING

- Screening znamená proces třídění
- Screening je v lékařství vyšetřování předem definované skupiny lidí za účelem vyhledávání chorob v jejich časných stádiích, kdy pacient ještě nemá potíže a příznaky.

SCREENING V TĚHOTENSTVÍ

- I. trimestr (10.-14.t.g.)
- NT- nuchální projasnění na krku plodu (UZ)
- NB – přítomnost nosní kůstky u plodu (UZ)
- PAPP-A- s těhotenství asociovaný protein A (BCH)
- FβhCG – volná beta podjednotka hCG (BCH)
- **Kombinovaný screening** – kombinuje UZ a biochemické vyšetření

- II. trimestr (16.-18.t.g.)
- AFP-alfafetoprotein
- total hCG – choriový gonadotropin
- uE3-nekonugovaný estriol
- **Biochemický screening** – vyšetření z odběru krve těhotné

- (NT + PAPP-A + AFP + total hCG + uE3)
- **Integrovaný screening** – vyhodnotí individuální riziko na základě některých parametrů screeningu I. a II. trimestru

- Využití pro vyhledávání těhotenství, kde je zvýšené riziko především Downova syndromu, event. syndromu Edwards, Patau, rozštěpových vad neurální trubice (NTD), SLOS (syndrom Smith-Lemli-Opitz- AR) u plodu

POROVNÁNÍ PROCENTA ZÁCHYTU

(DETECTION RATE-DR) U RŮZNÝCH METOD SCREENINGU TRIZOMIE 21 PŘI HODNOTĚ FALEŠNĚ POZITIVNÍCH ZÁCHYTŮ 5 % (NIKOLAIDES).

Screeningová metoda	DR v %
Věk matky (MA)	30
MA a vyšetření biochemie mateřského séra v 15-18.t.g.	50-70
MA a vyšetření nuchální translucence (NT) plodu v 11-13+6. týdnu	70-80
MA a vyšetření NT plodu a volné b-hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11-13+6.týdnu	85-90
MA a vyšetření NT plodu a nosní kosti (NB) plodu v 11-13+6. týdnu	90
MA a vyšetření NT a NB plodu a volné b-hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11..13+6.tg.	95

VLIV VĚKU MATKY A DÉLKY GESTACE

(NIKOLAIDES)

- Riziko výskytu trisomií se zvyšuje s věkem matky.
- Riziko výskytu Turnerova syndromu a triploidie se s věkem matky nemění.
- Riziko výskytu chromosomových aberací je nejvyšší v raných stádiích gestace.
- Úmrtnost plodu s +21 mezi 12.týdnem (kdy se provádí NT) a 40. týdnem grav. je cca 30 %
- Úmrtnost plodu s +21 mezi 16. týdnem (kdy se provádí biochemické vyšetření mateřského séra ve II.trimestru) a 40. týdnem je cca 20 %.
- U trisomií 18 a 13 a u Turnerova syndromu je úmrtnost plodu mezi 12. a 40. tg. cca 80 %.

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
- Známky některých monogenně podmíněných chorob - - -zkrácení kostí končetin - malý vzrůst, zvýšené riziko např. achondroplasie
-hyperechogenita střevních kliček – zvýšené riziko cystické fibrózy u plodu)

ULTRAZVUKOVÝ SCREENING

- **UZ screening I. trimestru v 10-13.t.g.**
- (informace o: počet plodů, velikost - délka těhotenství, projasnění na krčku plodu, přítomnost nosní kůstky – riziko Downova syndromu, odhalení rizika některých vrozených vývojových vad)

- **UZ screening II. trimestru ve 20 t.g.**
- (vyšetření zaměřené především na detekci poznatelných vrozených vývojových vad a nepřímých známek vrozených chromosomových aberací u plodu)

UZ -PRENATÁLNÍ KARDIOLOGIE VE 20-22. T.G. (DETEKCE POZNATELNÝCH SRDEČNÍCH VAD)

- Vrozené srdeční vady jsou nejčastější vývojovou vadou u člověka, často spojené s dalším postižením
- Prenatální diagnostika srdečních vad vyžaduje specializovanou erudici a zkušenost – provádí dětské kardiologové, specialisté na prenatální kardiologii
- Poznání srdeční vady u plodu umožňuje dle závažnosti modifikovat další postup (ukončení těhotenství, léčba plodu, sledování a porod na specializovaném pracovišti, kde je možná kardiologická nebo kardiochirurgická léčba novorozence)

NIPT - NEINVAZIVNÍ TESTOVÁNÍ

- Volná fetální DNA v plasmě matky (původ fetální DNA je z placenty)
- Detekce +21, event. +18,+13, aneuploidie gonosomů, analýza triploidie, ev. i mikródelečních syndromů
- Vyšetření po 10.-11. týdnu těhotenství
- Zatím není hrazeno ze ZP-poměrně vysoká cena
- Vysoká spolehlivost 98-99%
- Patologický nález je nutno ověřit invazivním vyšetřením

Jiné využití:

- RhD plodu
- Pohlaví plodu(detekce SRY- u X váz.onemocnění)
- Monogenně dědičné onemocnění plodu – zatím u někt nemocí(achondroplasie-scoring jediné mutace)
- AR dědičné nemoci?, de novo mutace ?

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 INVAZIVNÍ PRENAT. DG.

- Patologický výsledek kombinovaného/biochemického/integrovaného screeningu
- Patologický UZ nález u plodu
- Nosičství balancované chromosomové aberace u rodičů
- Vrozená chromosomová aberace v rodině, v předchozím těhotenství
- Monogenně dědičné onemocnění v rodině
- **???** Vyšší věk rodičů – ženy nad 35 let, součet věku partnerů nad 70-75 let, muži nad ?? 45 ?? let - nové mutace – např. Achondropalsie, NF

PRENATÁLNÍ VYŠETŘENÍ CHROMOSOMOVÝCH ABERACÍ

- **QF-PCR:**

vyšetření nejčastějších početních změn chromosomů 13, 18, 21, X a Y (ev. 15, 16, 22- časté aneuploidie u potracených plodů) výsledek za 24-48 hodin

následně

- **Karyotyp-** základní vyšetření, nezbytné vyšetření při riziku strukturální VCA (balanc.translokace u rodiče,,)
- **Vyšetření array-CGH-** při patol. UZ nálezu ...postupně u všech pacientek

PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA MONOGENNÍCH ONEMOCNĚNÍ

- Převážně na základě prekoncepčního genetického vyšetření, nebo na základě specifického UZ nálezu (hyperechogenita střevních kliček- CF, zkrácení dl.kostí-achondroplasia...)
- většinou scoring familiárních nebo populačně frekvenčních patogenních variant, vzácně NGS(MPS)- časový faktor !
- Invazivní vyšetření v graviditě- CVS(po 10.t.g.),AMC (po 15.t.g.), kordocentesa po 20.t.g.
- Materiál pro vyšetření- choriové klky, buňky PV- vyšetření přímo nebo po kultivaci, vzácně fetální krev

Kontaminace mateřskou tkání – je třeba vždy vyloučit, hrozí hlavně u CVS a PV bez kultivace

- V rodinách se známým rizikem monogenního onemocnění doporučováno vážít PGD v rámci IVF

PREIMPLANTAČNÍ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD)

- **Jedná se o časnou prenatální diagnostiku, která je vázaná na techniky umělého oplodnění.**
- **PGD je metoda umožňující genetickým vyšetřením několika buněk 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.**
- **Metoda, která umožňuje rizikovým párům mít nepostižené dítě, bez nutnosti využívat klasickou prenatální diagnostiku, která s sebou nese možnost / nutnost rozhodování se o ukončení gravidity**



PREIMPLANTAČNÍ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA

PREIMPALNTAČNÍ GENETICKÝ SCREENING ČASTÝCH ANEUPLOIDIÍ

- **PGDiagnostika** – vyšetření u párů s vysokým genetickým rizikem onemocnění u plodu – nositelé translokací nebo vlohy pro monogenně dědičné onemocnění
- **PGScreening** – screening častých aneuploidií, riziko je zvýšené vzhledem k věku nebo nepříznivé reprodukční anamnéze

PGS / PGD

- alternativa k prenatalní diagnostice
- prevence potratů indikovaných na základě výsledku invazivní prenatalní dg.
- preventivní a cílená diagnostika určité geneticky podmíněné nemoci
- selekce embryí pro IVF u párů s rizikem genetické choroby
- dnes se obvykle provádí vyšetření 6-8 buněk embrya v den 5 po IVF(dříve jedna max. dvě blastomery v den 3)

PRENATÁLNÍ A PERINATÁLNÍ MANAGMENT TĚHOTENSTVÍ SE ZJIŠTĚNOU VÝVOJOVOU VADOU NEBO DĚDIČNOU NEMOCÍ PLODU

- Konzultace odborníků, kteří budou nadále pečovat o těhotnou ženu – UZ specialisté, genetik, gynekolog, porodník, psychologická podpora..
- Stanovení co nejpřesnější diagnózy a prognózy, vyloučení kombinace s jiným postižením, ...
- Konzultace specialistů, kteří budou pečovat po porodu o novorozence s postižením
- Plánovaný porod na pracovišti se specializovanou péčí (kardiocentrum, dětská chirurgie, kardiologie, ...)

GENETICKÁ INDIKACE UUT

- **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.

Genetické důvody

- 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

PROBLÉMY - KONFLIKTY

- prenatální diagnostika neodhalí veškerá onemocnění
- vyloučení závažného postižení se zvýšeným rizikem pomocí cílené prenatální diagnostiky nevyloučí narození dítěte s jinou závažnou nemocí

ETICKÉ ASPEKTY, ODBORNÁ DOPORUČENÍ

- **rovný přístup všech k prenatální diagnostice, spravedlivá distribuce**
- **dobrovolnost**
- **nabídka prenatální diagnostiky nepodmíněná ukončením těhotenství**
- **pouze závažné zdravotní indikace**
- **psychologická indikace nemá prioritu**

-
- **předchází genetická konzultace**
 - **sdělení všech relevantních informací**
 - **rozhodnutí rodiny je chráněno a respektováno**
 - **zajištění bezpečného ukončení těhotenství**
 - **podpůrná konzultace po ukončení těhotenství**

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?**

PÁRY S PORUCHOU REPRODUKCE INDIKACE KE GENETICKÉMU VYŠETŘENÍ

- více než 1 rok neúspěšná snaha o otěhotnění při pravidelném styku
- 2 a více spontánních potratů

GENETICKÉ PŘÍČINY PORUCH REPRODUKCE

- **Vrozená chromosomální aberace**
- **Monogenně dědičné onemocnění**
- **VVV, multifaktoriálně dědičné onemocnění**
- **Zvýšená tendence ke spontánním potratům v rámci trombofilie**
- **Poruchy spermatogeneze na základě poruchy v genetickém materiálu**

GENETICKÁ VYŠETŘENÍ U PACIENTŮ S PORUCHOU REPRODUKCE

- **Genetické poradenství - genealogie, anamnesa**
- **Cytogenetická vyšetření**
 - * Karyotyp (všichni pacienti s poruchou reprodukce)
 - * Získané chromosomální aberace (rizikové pracovní prostředí, léčba cytostatiky v anamnesi apod.)
- **Molekulárně genetická vyšetření**
 - * CFTR gen (gen pro cystickou fibrosu) – zátěž v rodině – např. neobjasněná úmrtí dětí, opakované záněty plic, středního ucha., prevence u nejčastějšího vážného AR dědičného onemocnění při opakovaných potratech nebo po opakovaně neúspěšných cyklech umělého oplodnění, muži s patologickým spermioqramem)
 - * trombofilní mutace (Leidenská mutace - faktor V, Prothrombin-faktor II - G20210A(ženy s opakovanými spontánními potraty a fetálními ztrátami)
 - * oblast Yp AZF a,b,c – muži s těžkou oligospermií a azospermií (počet spermií max 5mil/ml)

VROZENÉ CHROMOSOMÁLNÍ ABERACE SE VYSKYTUJÍ S POPULAČNÍ FREKVENCÍ 0,6%.

U OSOB, VYŠETŘOVANÝCH PRO PORUCHU REPRODUKCE SE UVÁDÍ RIZIKO ASI 10 NÁSOBNÉ (6-7%).

TROMBOFILNÍ MUTACE

- **Zvýšené vrozené riziko k hlubokým žilním trombózám, náhlým cévními příhodám ischemickým a emboliím i v mladém věku, dále zvýšené riziko opakovaných fetálních ztrát, IUGR, infarktů placenty, HELLP syndromu, mrtvěrozených dětí – FV a FII**
- **MTHFR mutace C677T – porucha metabolismu kyseliny listové, SA především v I. trimestru**

LEIDENSKÁ MUTACE G1691A FV

- **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, abrupce, preeklampsie, IUGR
- riziko časných SA není potvrzeno

MUŽSKÁ STERILITA

- Oligoasthenoteratospermie – azoospermie
- Chromosomální aberace
- Mikrodelece Yq11,23 –DAZ gen – AZF oblast (DAZ – deletovaný při azoospermii)
- CFTR gen – mutace, alela 5T v nekódující oblasti intronu 8 - CBAVD (kongenitální uni- nebo bilaterální atresie vas deferens)

CFTR GEN

- Nosiči mutací a některých polymorfismů mají poruchu spermatogenese (5T – CB/UAVD)
- Pacienti s CF – příčina mužské sterility
- Nosiči v populaci 1/27, nosiči mezi muži s patologickým spermiogramem (SPG) 1/19 (symptomatictí heterozygoti?)
- Nejčastější monogenně dědičné onemocnění – preventivní vyšetření před IVF, po opakovaných SA, případně po neúspěších IVF

MIKRODELECE OBLASTÍ AZF A,B,C GENU DAZ

- Asi u 4-5% infertilních mužů
- Asi 15-18% u azoospermie
- Při využití metod IVF a mikromanipulace a mikrochirurgie přenos poruchy reprodukce na syny

VÝZNAM GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ U PÁRŮ S PORUCHOU REPRODUKCE

- Genetická konzultace- informace partnerů o možnostech a následně výsledcích genetického vyšetření a jejich důsledcích pro potomky případně další příbuzné
- Cílená základní genetická vyšetření partnerů
- Karyotyp obou partnerů, ev. a-CGH
- Trombofilie u žen s opak.SA
- CFTR gen, AZFa,b,c genu DAZ ev. další geny u mužů s patologií spg.
- Rozšířená preventivní vyšetření partnerů(přenašečství AR, XR nemocí)- „Carrier test“
- Při patologickém nálezů doporučení cílené prenatální nebo preimplantační genetické diagnostiky
- Při patologickém nálezů doporučení preventivních vyšetření příbuzných v riziku

PREVENTIVNÍ GENETICKÉ VYŠETŘENÍ U DÁRCŮ GAMET

- Osobní anamnéza
- Třígenerační rodokmen - vyhledávání genetické rodinné zátěže (vývojové vady, dědičná onemocnění, poruchy reprodukce)
- Stanovení karyotypu
- Analýza přenašečství nejčastějších mutací CFTR genu
- Analýza přenašečství SMA
- Analýza přenašečství nejčastější nesyndromové AR dědičné ztráty sluchu (GJB2 gen)
- Rozšířená DNA analýza panelů genů pro (nej)častější recesivně dědičné choroby

NOVOROZENECKÝ SCREENING

NS je aktivní celoplošné vyhledávání choroby v jejím preklinickém stádiu

- Analýza suché kapky krve na filtračním papírku odebrané standardním způsobem z patičky novorozence
- Zakladatel prof. Robert Gutrie 1916-1995
- Screening fenylketourie USA od 1963

NOVOROZENECKÝ SCREENING DO 10/2009

- Fenyلكetonurie
- Kongenitální hypothyreosa
- Kongenitální adrenální hyperplasie

- Ortopedické vyšetření luxace kyčelních kloubů
- Screening vrozeného šedého zákalu
- Screening poruchy sluchu

NOVOROZENECKÝ SCREENING

- Věstník MZ ČR č. 6 /2009 – rozšířený NS od 10-12/2009 z 3 na 13 nemocí
- Věstník MZ ČR č.6/2016
 - * Metodický návod k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následná péče (strana 2-11)
 - * Vydán 31.5.2016 , platný od 1.6.2016
 - * Rozšíření o dalších 5 nemocí

NEMOCI SCREENOVANÉ OD 10/2009

- Endokrinní onemocnění- Kongenitální hypothyreóza, Kongenitální adrenální hyperplázie (CAH)
- Dědičné poruchy metabolismu - Fenyلكetonurie (PKU, HPA), Leucinóza, MCAD, LCHAD, VLCAD, Def.karnitinpalmitoyltransferázy I a II, Def.karnitinacylkarnitintranslokázy, Glutarová acidurie, Izovalerová acidurie
- Jiné – Cystická fibróza

NEMOCI SCREENOVANÉ OD 6/2016

- Endokrinní nemoci- Kongenitální hypothyreóza, Kongenitální adrenální hyperplázie(CAH)
- Dědičné poruchy metabolismu (DPM)2

1, Argininémie (ARG), 2, Citrulinémie I. typu (CIT), 3, Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD), 4, Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD), 5, Deficit biotinidázy (BTD), 6, Deficit 3 – hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD), 7, Deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (CPT I), 8, Deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (CPT II), 9, Deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT), 10, Fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninémie (HPA), 11, Gutarová acidurie typ I (GA I), 12, Homocystinurie z deficitu cystathionin beta-syntázy (CBS), Pyridoxin non-responzivní forma, 13, Homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR), 14, Izovalerová acidurie (IVA), 15, Leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)

- Jiné- Cystická fibróza

Kumulativní riziko všech screenovaných onemocnění 1/1200

www.novorozeneckyscreening.cz

ODBĚRY PRO NOVOROZENECKÝ SCREENING

- Odběr krve pro novorozenecký laboratorní screening lze provést pouze se souhlasem zákonného zástupce novorozence .
- Přehled informací pro zákonné zástupce a vzor formuláře písemného informovaného souhlasu s novorozeneckým laboratorním screeningem jsou uvedené v příloze č. 1. Metodického pokynu
- Má-li informovaný souhlas písemnou formu, uloží jej poskytovatel zdravotních služeb ve zdravotnické dokumentaci vedené o novorozenci.
- Jestliže zákonný zástupce novorozence odmítá provedení novorozeneckého laboratorního screeningu, je třeba o tomto odmítnutí učinit písemný záznam do zdravotnické dokumentace vedené o novorozenci.
- Doporučený formulář pro záznam o odmítnutí novorozeneckého laboratorního screeningu je uveden v příloze č. 2. Metodického pokynu

NOVOROZENECKÝ SCREENING PODMÍNKY LIKVIDACE KARTIČEK/VZORKŮ DNA

- **Likvidace screeningových kartiček**

Pro odběr krve se používají dvojité samopropisovací screeningové kartičky - žádanky⁴ (dále jen screeningové kartičky) a poskytovatelé, kteří provedli laboratorní screeningové vyšetření, je uchovávají po dobu pěti let- skartace v režimu S5

- **Likvidace vzorků DNA pro NSCF**

V případě analýzy dědičných změn v genu CFTR je DNA izolovaná ze screeningové kartičky zlikvidována do 2 měsíců po provedení testu.

POSTNATÁLNÍ GENETICKÉ VYŠETŘENÍ

- časná diagnostika
- dispenzarizace
- specializovaná péče
- interdisciplinární spolupráce

PRESYMPTOMATICKÉ TESTOVÁNÍ

- choroby s pozdním nástupem příznaků
- hereditární nádorová onemocnění

PREVENTIVNÍ PROGRAMY

- Konzultace s klinickým genetikem, sestavení třígeneračního rodokmenu na základě anamnesy
- Vyšetření karyotypu
- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Vyšetření nosičství dispozice pro cystickou fibrosu (nosiči v ČR asi 1/30-40)
- Vyšetření nosičství dispozice pro spinální svalovou atrofii (nosiči v ČR asi 1/60-80)
- Vyšetření nejčastější příčiny AR dědičné nesyndromové poruchy sluchy (gen GJB2)
- Vyšetření nosičství dispozice pro další častější AR a XR dědičná onemocnění

VROZENÉ CHROMOZOMOVÉ ABERACE

KLINICKÉ PROJEVY



ABERACE CHROMOSOMŮ

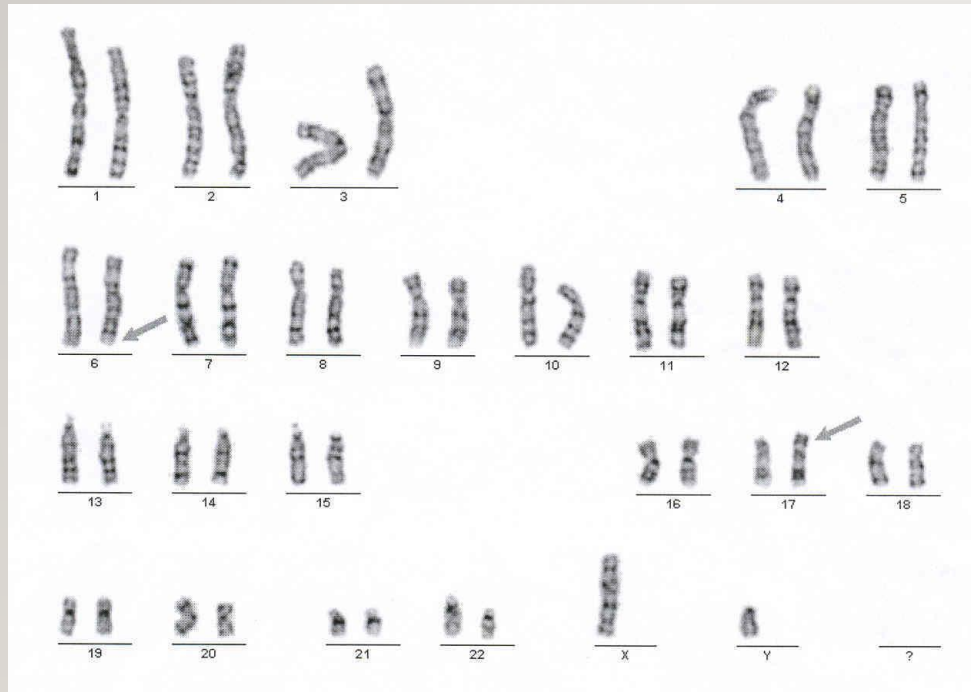
Vrozené chromosomové aberace

- 20 – 50% všech počtů
- 50 – 60% abortů v trimestru
- 0,56 - 0,7 % živě rozených dětí

získané CHA:

- onkocytogenetika,
- rizikové prostředí
- rizikové nebo dlouhodobě podávané léky

PŘÍČINA VCA



- 20% zděděné

- 80% de novo

FREKVENCE VCA

- Živě narození 0,56 - 0,7%

Balancované 1/3

Nebalancované 2/3

- Spontánně potracené plody 50%
- Mrtvorozené děti 11,1%
- Novorozenci s vývoj. vadou 15%
- Nedonošení 2,5%

VCA- SELEKCE, RIZIKO SA

- Plod s normálním karyotypem 10-15%
- Plod sVCA 93%

Downův syndrom 75%

Edwardsův, Patauův syndrom 95%

Turner syndrom až 99%

VCA strukturní balancované 16%

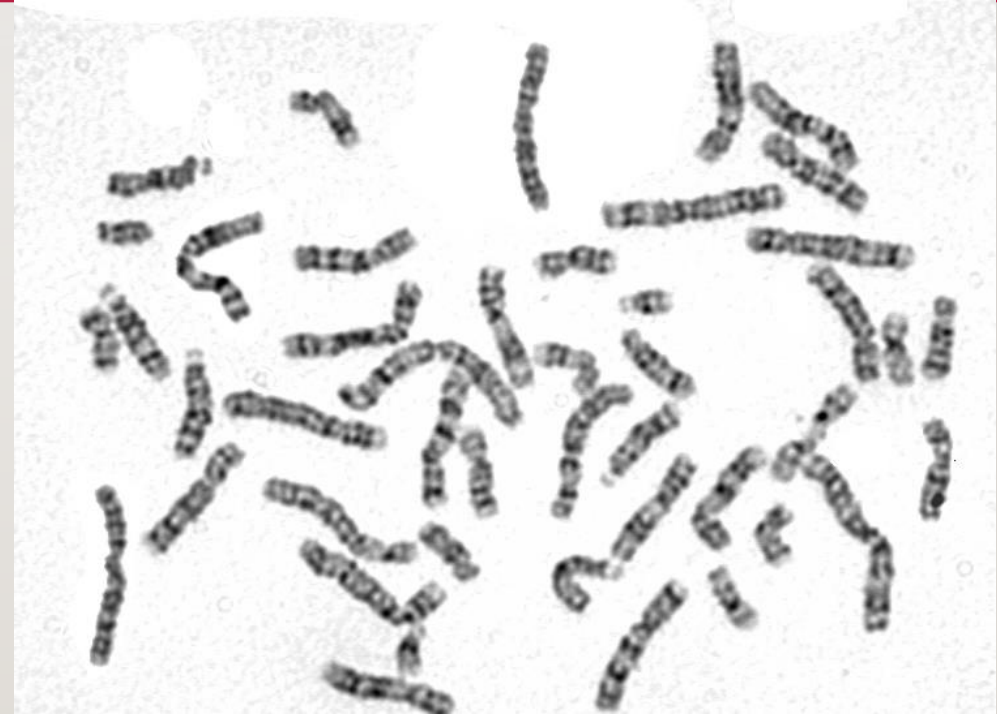
VCA strukturní nebalancované 86%

TYPY VCA

- Autosomů
- Gonosomů

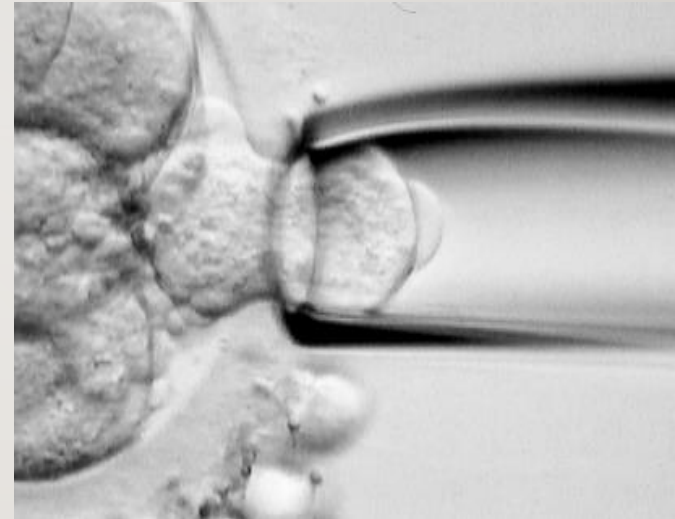
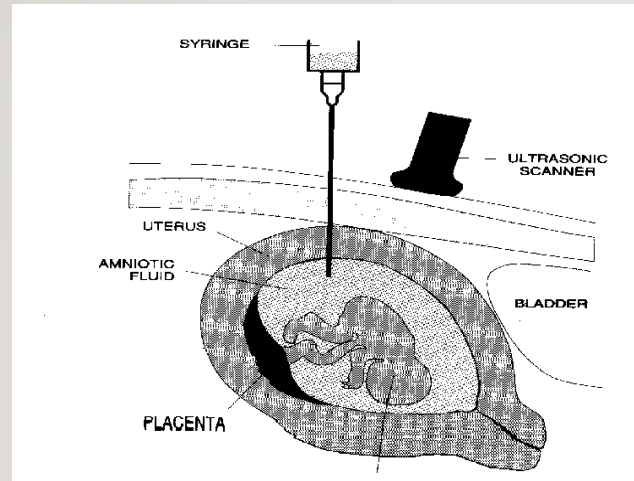
- Numerické
- Strukturní

- Balancované
- Nebalancované



MOŽNOSTI CYTOGENETICKÉHO VYŠETŘENÍ VCA

- Prenatální



- Postnatální



MATERIÁL PRO CYTOGENETICKÉ VYŠETŘENÍ VCA

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

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

INDIKACE K POSTNATÁLNÍMU STANOVENÍ KARYOTYPU

- 1. typický fenotyp**
- 2. novorozenec s mnohočetnými VVV**
- 3. neprospívající kojenec +/- stigmata**
- 4. psychomotorická retardace +/- stigmata**
- 5. anomalie genitálu**
- 6. porucha pohlavního vývoje**
- 7. sterilní a infertilní páry**
- 8. dárce gamet**

INDIKACE K VYŠETŘENÍ ZCA

- **práce v rizikovém prostředí – preventivní vyšetření v některých profesích (např. zdravotnictví - onkologie)**
- **chemoth, radioth, imunosupresivní th, případně jiná dlouhodobě podávaná th. – především před plánováním rodičovství**
- **syndromy se zvýšenou instabilitou chromosomů (NBS, Fanconi anemie, Bloom sy...) – diagnostika a sledování nemocných případně nosičů**

INDIKACE K PRENATÁLNÍMU CYTOGENETICKÉMU VYŠETŘENÍ

- **Positivní screening (kombinovaný, biochemický, integrovaný)**
- **Patologický ultrazvukový nález u plodu - susp. vývojová vada / vady**
- **Nosičství balancované chromosomové aberace obvykle u jednoho z rodičů**
- **Chromosomová aberace v rodině- předchozí dítě apod.**
- **??Vyšší věk rodičů?? – relativní indikace při současných možnostech screeninových vyšetření**

NUMERICKÉ VCA

- **Jiný počet než 46 chromosomů**

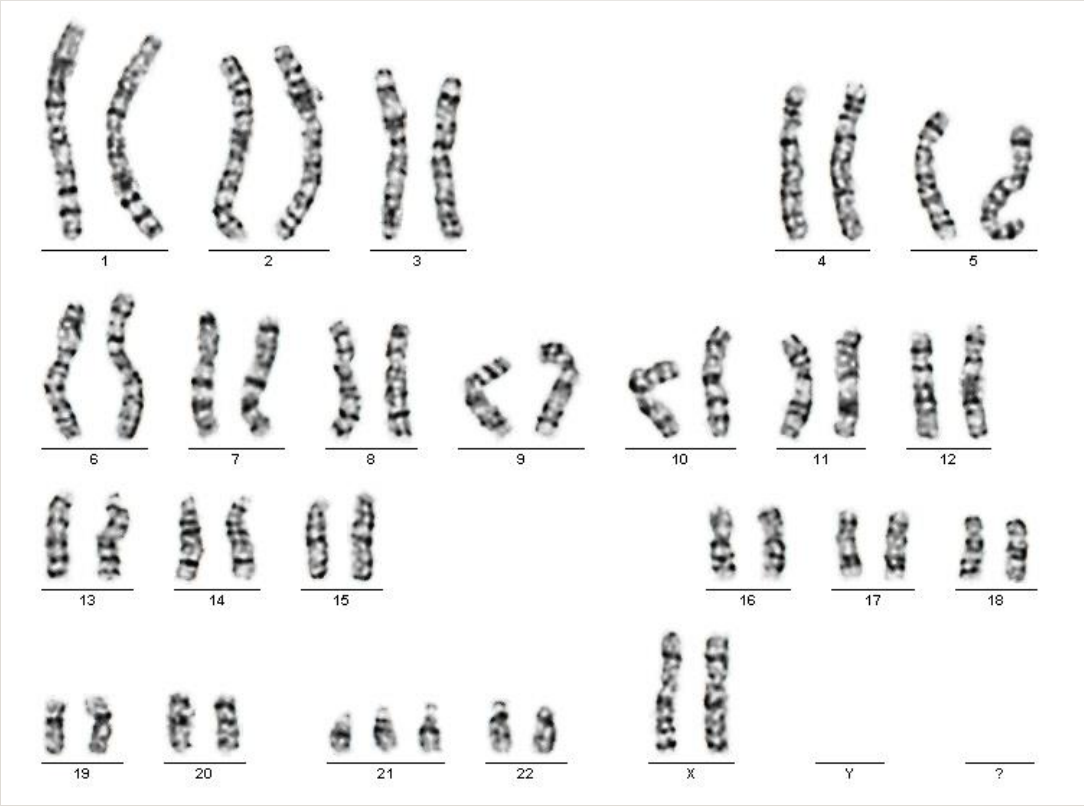
Aberace autosomů

- **Downův syndrom - 47,XX(XY),+21**
- **Edwardsův syndrom - 47,XX(XY),+18**
- **Patauův syndrom - 47,XX(XY),+13**

Aberace gonosomů

- **Turner syndrom - 45,X**
- **Klinefelterův syndrom - 47,XXY**

SYNDROM DOWN (+21)

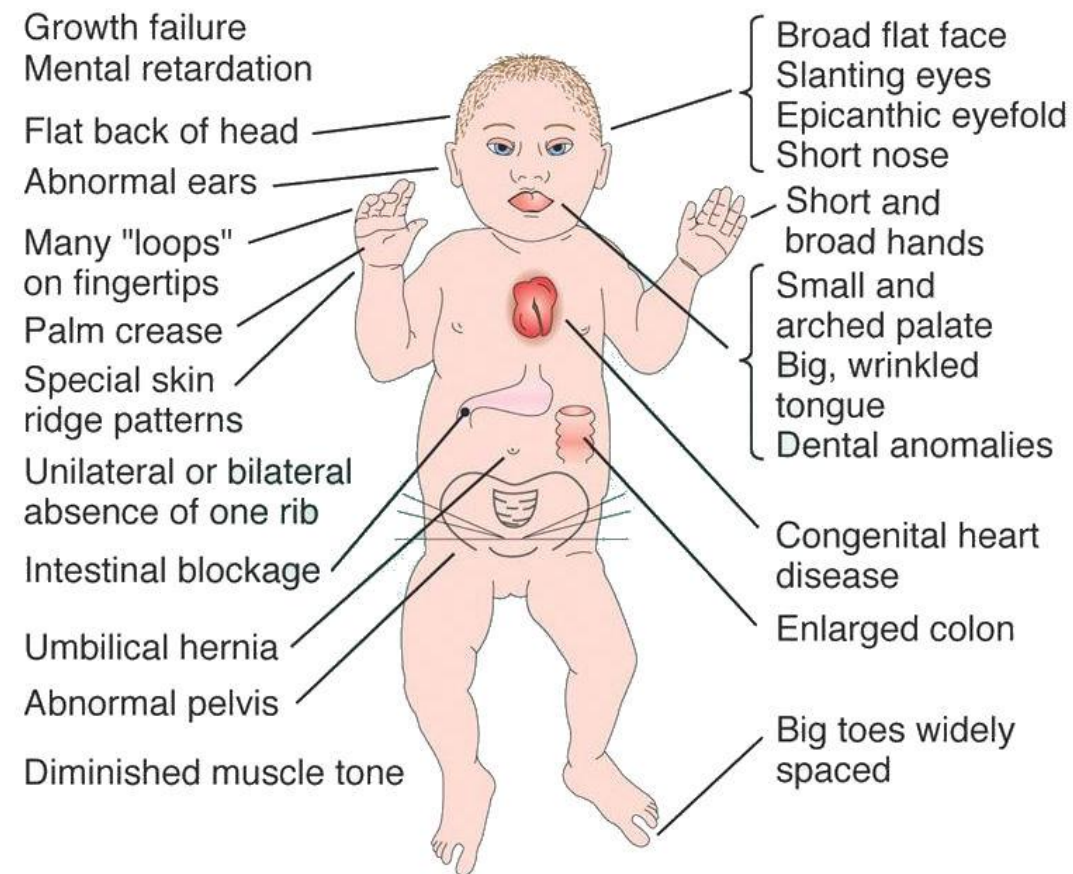


DOWNŮV SYNDROM

- **1/800 novorozenců, 1/28 - SA**
- **androtopie 3:2**
- **75% plodů s trisomií 21 se potratí**
- **95%- prostá trisomie, 5% translokace**
- **prenatálně – BCH screening, UZ NT, NB, VCC, diskrepance FL/BPD, 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**

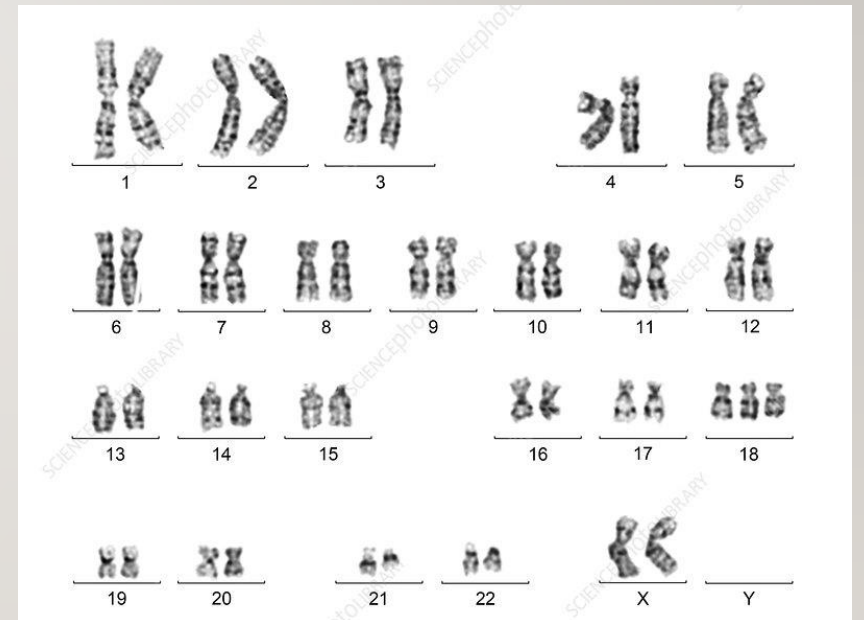
DOWNŮV SYNDROM

- **IQ 25-50**
- **malá zavalitá postava**
- **kulatý obličej**
- **mongoloidní oční štěrbiny**
- **hypertelorismus**
- **široký kořen nosu**
- **kožní řasa na zátylku**
- **malá ústa, velký jazyk**
- **opičí rýhy HKK, sandálové postavení palce DKK**
- **další**



SYNDROM EDWARDS (+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**



ATYPICKÉ KŘÍŽENÍ PRSTŮ

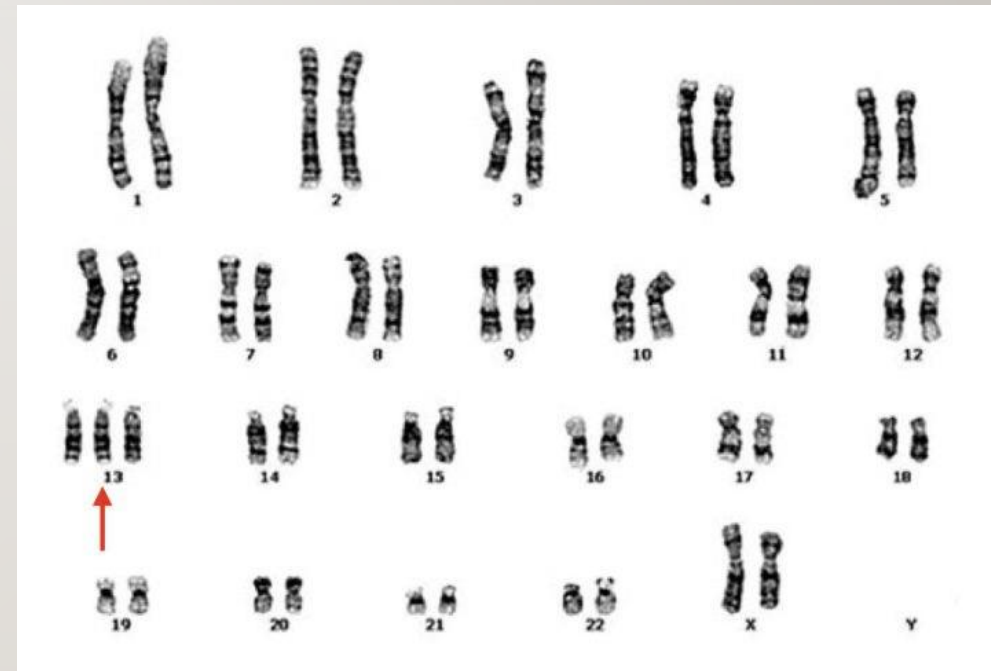


PROTAŽENÁ PATA



SYNDROM PATAU (+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**



HEXADACTYLIE , CYCLOPIE, KOŽNÍ DEFEKTY CALVY



(D)



(E)



(F)



(G)



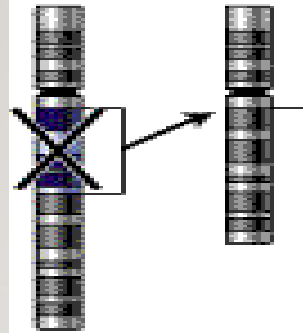
(H)

STRUKTURÁLNÍ ABERACE

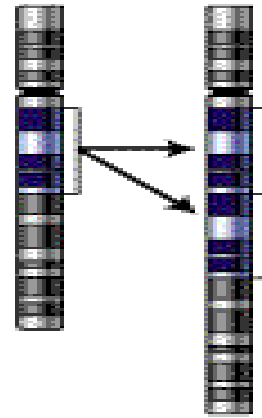
- **chybění či přebývání části genetického materiálu kteréhokoli chromosomu, atypická struktura – vedle sebe se dostanou části genetického materiálu, které tam za normálních okolností nepatří – poziční efekt**
- **částečné-parciální delece**
- **parciální trisomie**
- **inverze, inzerce, duplikace....**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

Types of mutation

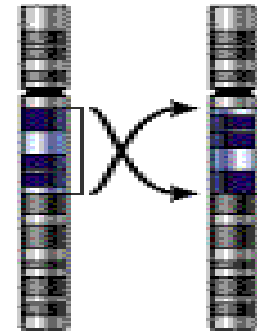
Deletion



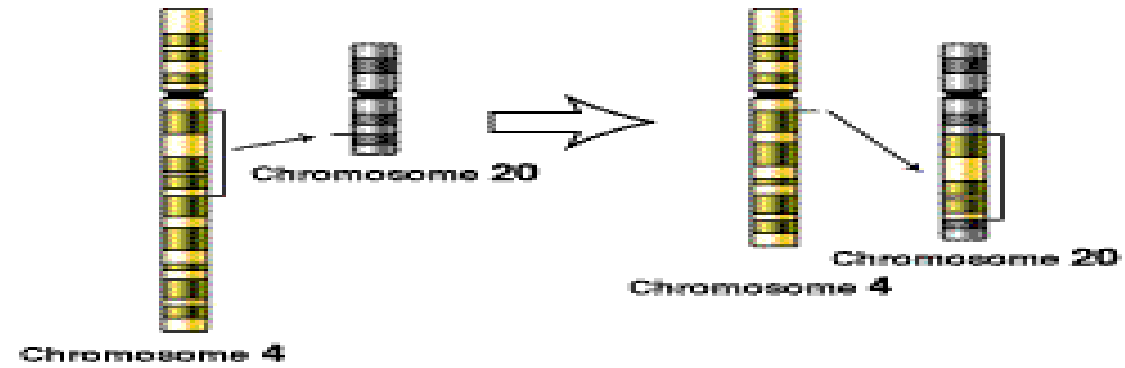
Duplication



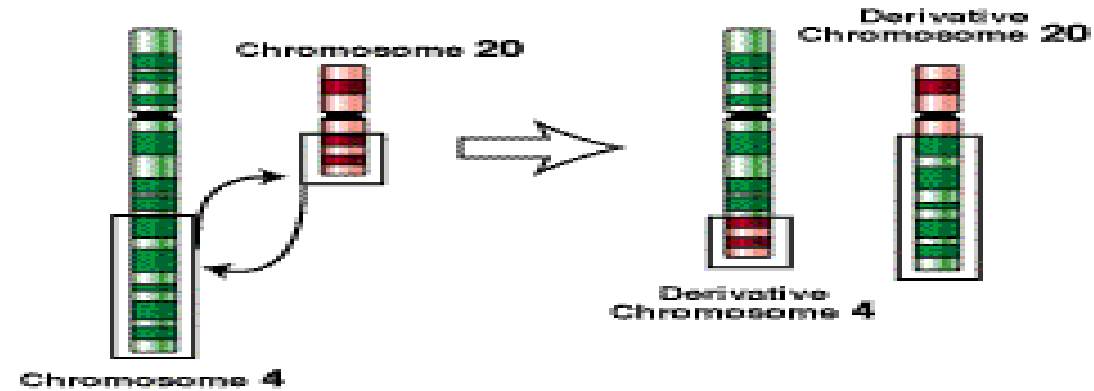
Inversion



Insertion



Translocation



SYNDROM WOLF-HIRSCHHORN

- **46,XX(XY),4p-**
- **Parciální delece krátkého raménka 4.chromosomu**
- **1/20000-1/50000**
- **těžká mentální retardace, typická kraniofaciální dysmorfie - hypertelorismus, hruškovitý nos, kapří ústa, pre- a postnatální růstová retardace, neprospívání**
- **další přidružené vývojové vady - srdeční, urogenitálního traktu...**





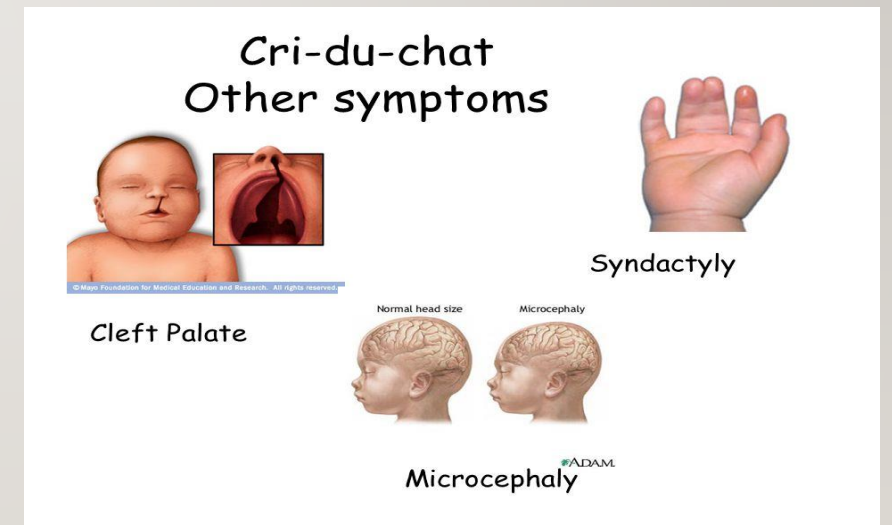


SYNDROM CRI DU CHAT

- **46,XX(XY),5p-**
- **Parciální delece krátkého raménka 5.chromosomu**
- **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 SYNDROM

- 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...**

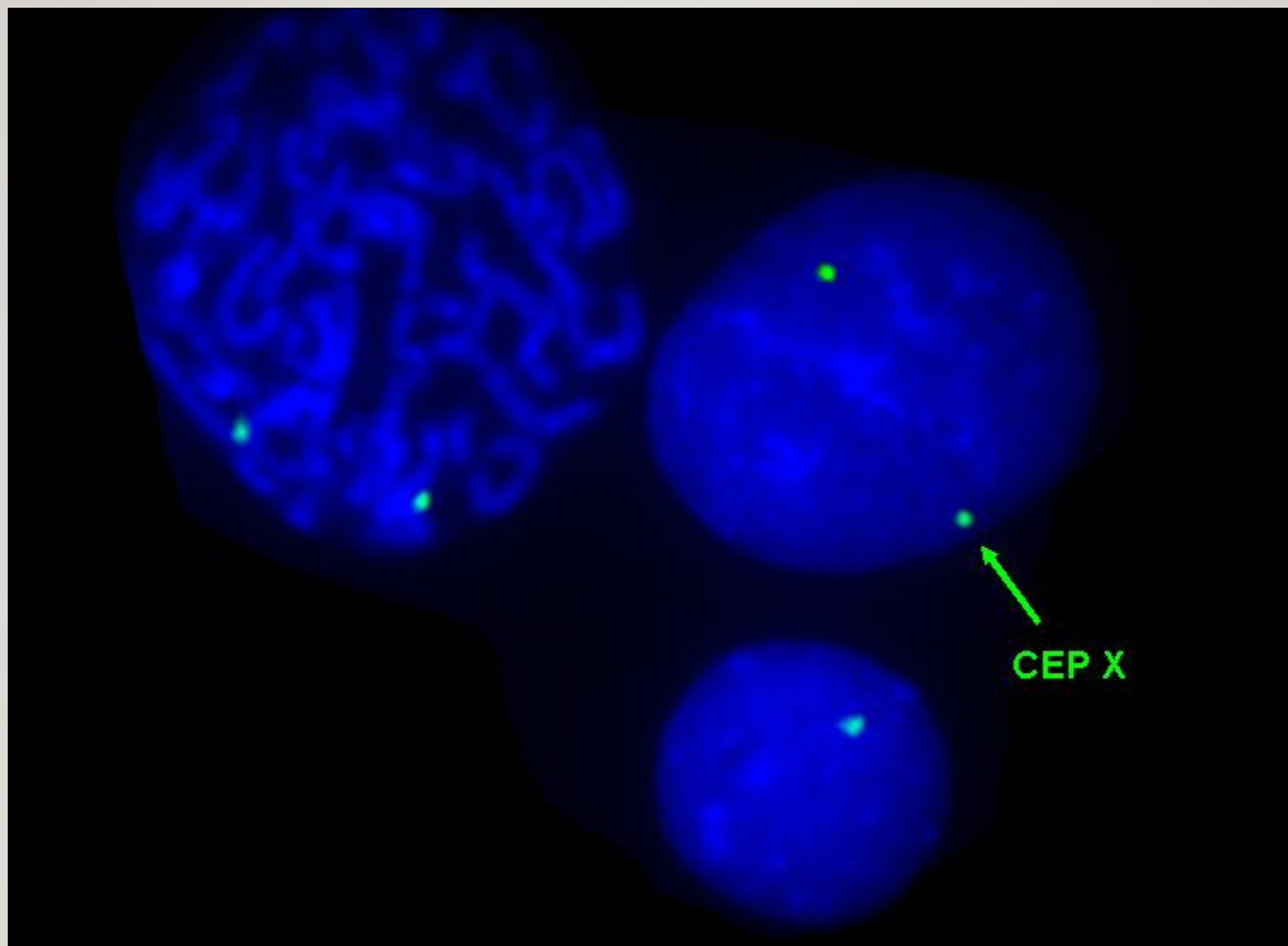
POZOR - 45,X/46,XY- malignita!

- **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
- **prenatálně** - **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
prsí bradavky
- malý vzrůst
- neplodnost



KLINFELTERŮV SYNDROM

- **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**

KLINFELTERŮV SYNDROM 47,XXY

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

Syndrome de Klinefelter



- Testicules de petit volume
- Atrophie tubulaire
- Gynécomastie
- Grande Taille
- Grande envergure
- Rapport SS/ SI diminué
- Difficultés Scolaires
- FSH ↗ et LH ↗, testo sv
basse
- 47, XXY

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 Kliefelterova syndromu, sterilita, reprodukční problémy

46,XY,FEMALE

- **Syndrom gonadální dysgenese** - hypoplastická děloha a vagina většinou přítomny + dysgenetické gonády, amenorhea, ale po hormonální substituci mohou menstruat! 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)

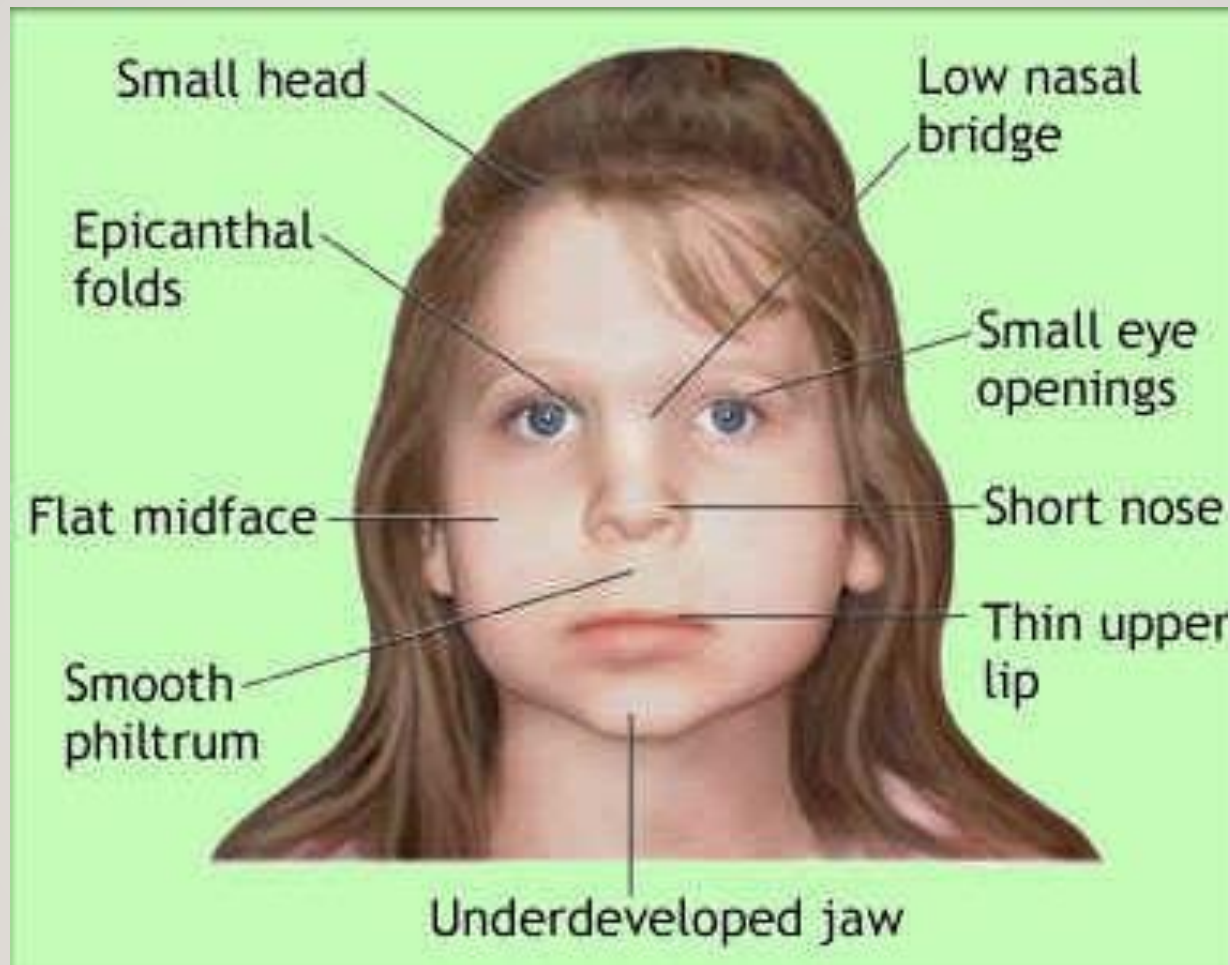
MIKROCYTOGENETIKA

MOLEKULÁRNÍ CYTOGENETIKA

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

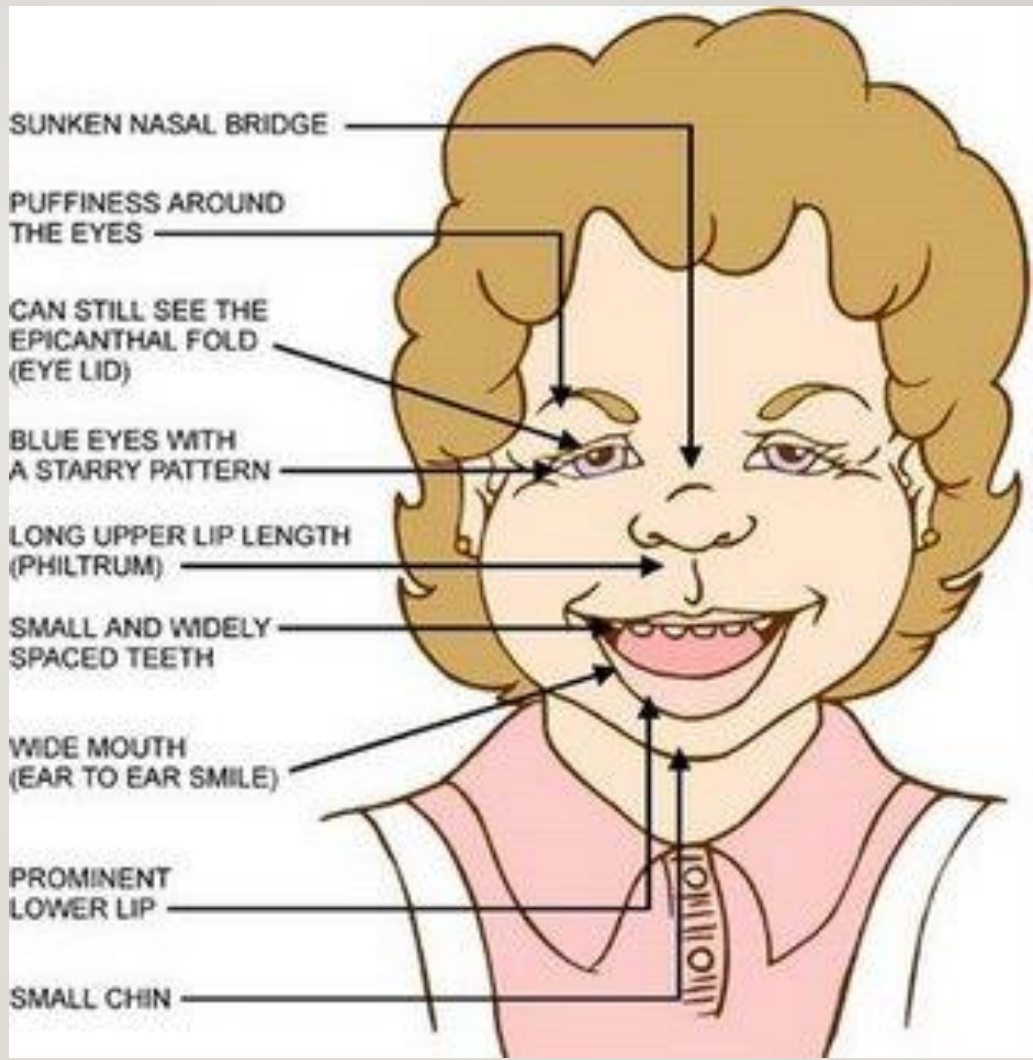
SYNDROM DI GEORGE

- **Velo - Kardio- Faciální syndrom**
- **CATCH 22**
- **del 22q11**
- **Vrozené srdeční vady , typické konotrunkální vady, faciální dysmorfie, hypoplasie - aplasie thymu event. příštítných tělísek, imunodefekty, hypoparathyreoidismus**



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 anomalie, přátelská povaha, dobrý sluch...**

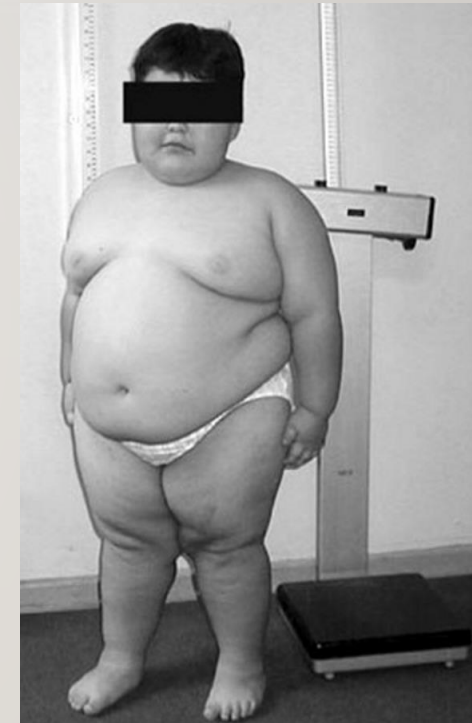


PRADER-WILLI SYNDROM

- **Hypotonie, hypotrofie, poruchy příjmu potravy v kojeneckém věku**
- **PMR, malá postava, obesita, hyperfagie, akromikrie, hypogonadismus později**
- **Mikrodelece 15q11-q12 paternální**

PRADER-WILLI SYNDROM

- Snížená aktivita plodu
- Nepospívání kojenců
- Hypotonie novorozenců
- Obesita
- Hperfagie, neukojitelný hlad
- Hypogonitalismus, hypogonadismus
- PMR
- Malá postava
- Akromikrie
- Hypopigmentace
- Problémy s chováním



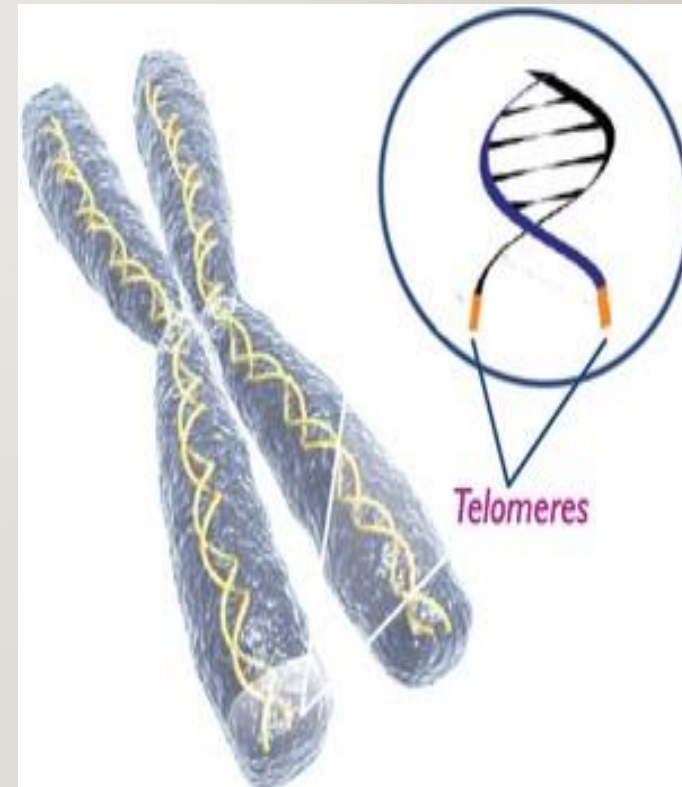
ANGELMAN SYNDROM

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



TELOMERY

- 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**



KLINICKÝ VÝZNAM PŘESTAVEB TELOMER

- **aberrace v této oblasti - příčina spontánních abortů, VVV a mentálních retardací**
- **6-8 % pacientů s dysmorfii a MR - mikrolece subtelomerických oblastí chromozomů !!!**

MONOGENNÍ DĚDIČNOST

- Dědičnost vázaná na jeden gen-major gen
- Vnější prostředí-žádný nebo jen minimální vliv
- Platí Mendelovy zákony

MONOGENNÍ ONEMOCNĚNÍ

- Onemocnění dětského věku-ne výlučně!
- Méně než 10% se manifestuje po pubertě, asi 1% po skončení reprodukčního věku
- Incidence monogenních chorob je asi 0,36%, asi u 6-8% hospitalizovaných dětí se uvažuje o monogenních chorobách

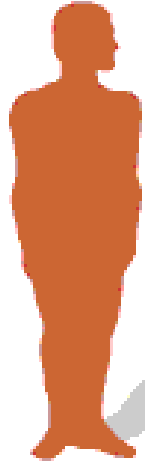
TYPY MONOGENNÍ DĚDIČNOSTI

- **Autosomálně dominantní - AD**
- **Autosomálně recesivní - AR**
- **X- dominantní - XD**
- **X-recesivní - XR**

AUTOSOMÁLNĚ DOMINANTNÍ

- **Dominantní alela je na autosomu**
- **Poměr pohlaví 1:1**
- **Fenotypový projev již u heterozygotů**
- **Postižený mívá postiženého jednoho rodiče**
- **Riziko opakování pro potomky postiženého je 50%**
- **Vertikální přenos onemocnění v rodině**
- **Zdraví členové rodiny mají zdravé potomky**

*AFFECTED
FATHER*



*NORMAL
MOTHER*



D n

n n

D n

n n

D n

n n



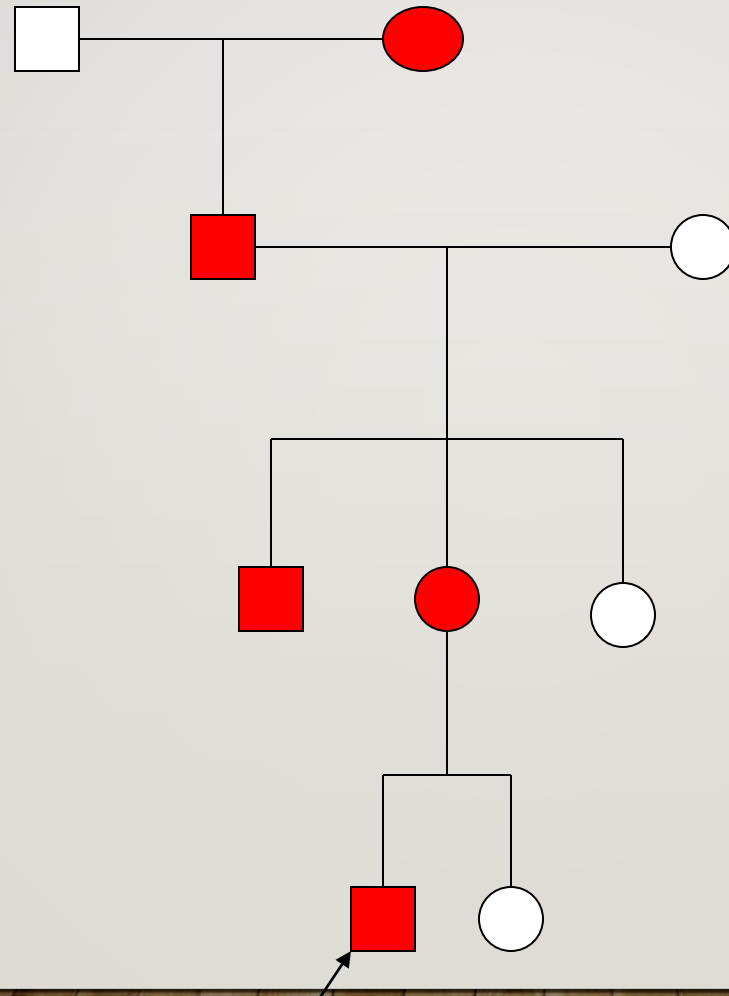
*AFFECTED
female*

*NORMAL
male*

*AFFECTED
male*

*NORMAL
female*

Rodokmen- AD dědičnost



AD DĚDIČNOST- POZOR !

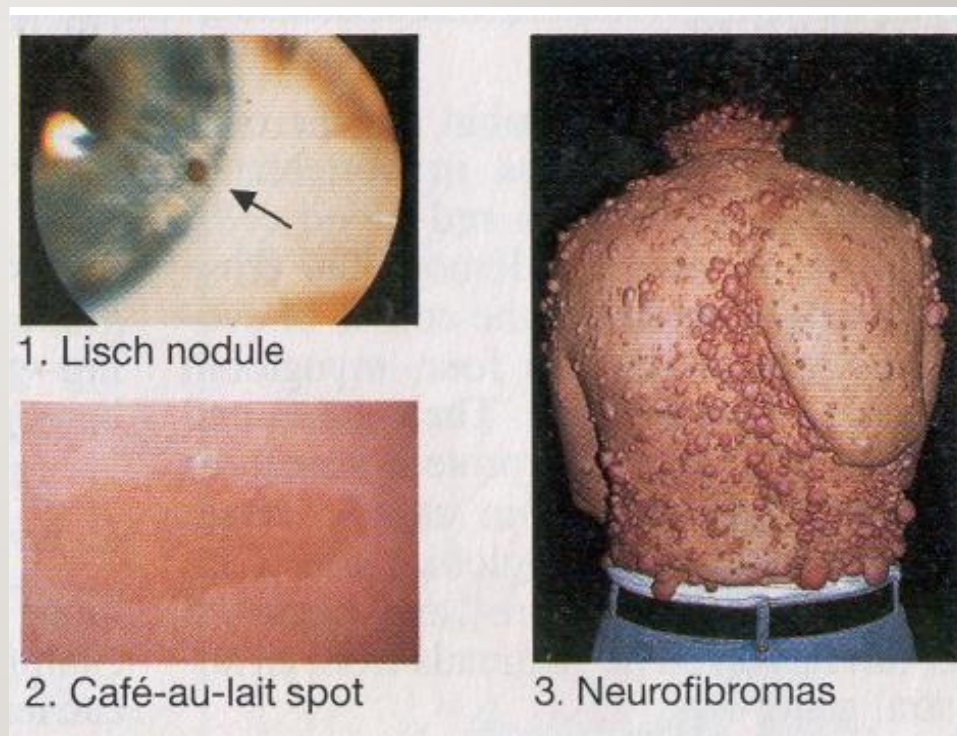
- **Variabilní expresivita**- u jedinců se stejným genotypem pozorujeme různě závažné projevy téhož znaku.
- **Neúplná penetrance**-znak se nemusí projevit u 100% jedinců, ale u některých osob k projevu nedojde, nebo je znak zastřený a nesnadno pozorovatelný.
- **Nové mutace**-výskyt znaku (choroby) u potomka, zatímco ani jeden rodič tuto mutaci nese.

AD - PŘÍKLADY

- **Neurofibromatosa I a II**
- **Achondroplazie**
- **Huntingtonova chorea**
- **Myotonická dystrofie I,II**

NEUROFIBROMATOSA I

- **AD,NF1 gen lok. 17q11.2**
(neurofibromin)
- **Café au lait plošné pigmentace**
- **Neurofibromy**
- **Hamartomy duhovky- Lishovy noduli**
- **PMR 10-30%**
- **ortopedické potíže**
- **Neoplasie**
- **Variabilní expresivita**
- **50% nové mutace**



NEUROFIBROMATOSA TYP II

- **Gen NF2 lok. 22q12.2 (schwanomin, merlin)**
- **Centrální typ neurofibromatózy**
- **Neurinom acustiku**
- **Unilaterální/bilaterální vestibulární schwanomy**
- **Meningeomy, gliomy, schwanomy**
- **Juvenilní zadní subkapsulární lentikulární opacita/juvenilní kortikální katarakta**

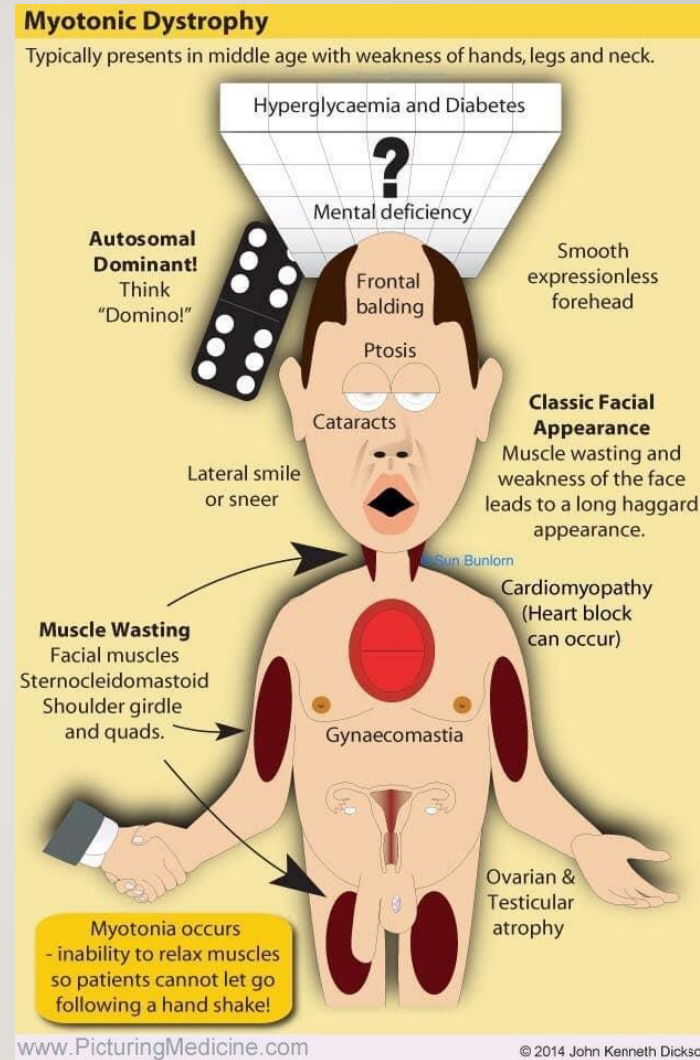
MYOTONICKÁ DYSTROFIE

- **MD I, lok. 19q13.2-q13.3, gen DMPK**
- amplifikace CTG(n:5-30, mutace nad 50)
- Jedno z nejčastějších nervosvalových onemocnění
- Heterogenní potíže-myotonie,katarakta, arytmie,hypogonadismus,DM,endokrinopatie, atrofie testes
- Kongenitální forma-velmi závažné potíže-hypotonie,křeče,poruchy výživy,PMR...
- Prenatálně polyhydramnion, snížení pohybů plodu

- **MD II(PROMM)- 3q13.3-q24, gen CNBP,expanze CCTG**
- Většinou mírnější
- Není závislost velikosti repetice na tíži symptomů a nebyla popsána kongenitální forma
- Vzácnější - jen u cca 2% rodin

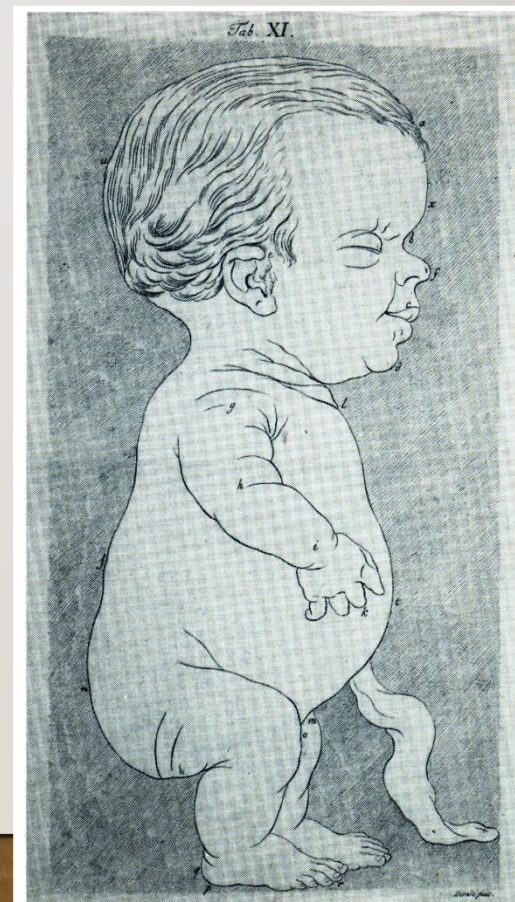
- Dg: neurologická, EMG, mol.genetická

MYOTONICKÁ DYSTROFIE



ACHONDROPLASIE

- **Výskyt 1 : 15 000-40 000**
- **dědičnost autosomálně dominantní**
- **90% jsou děti zdravých rodičů**
- **Starší otcové**
- **gen FGFR3-2 mutace vedoucí k záměně jedné AMK gly380arg (98% c.1138G-A, 1-2% c.1138G-C)**



HUNTINGTONOVA CHOROBA

- **Neurodegenerativní onemocnění-progresivní motorické, kognitivní, psychiatrické projevy**
- **Průměrný nástup mezi 35-50 rokem, medián přežití 15-18 let po nástupu**
- **Diagnóza se opírá o pozitivní rodinnou anamnézu, charakteristické klinické projevy a DNA detekce amplifikace 36 a více CAG repetitív trinukleotidu v HTT (gen huntingtin 4p16.3).**

HUNTINGTONOVA CHOROBA

- **Léčba projevů: neexistuje, pouze symptomatická**

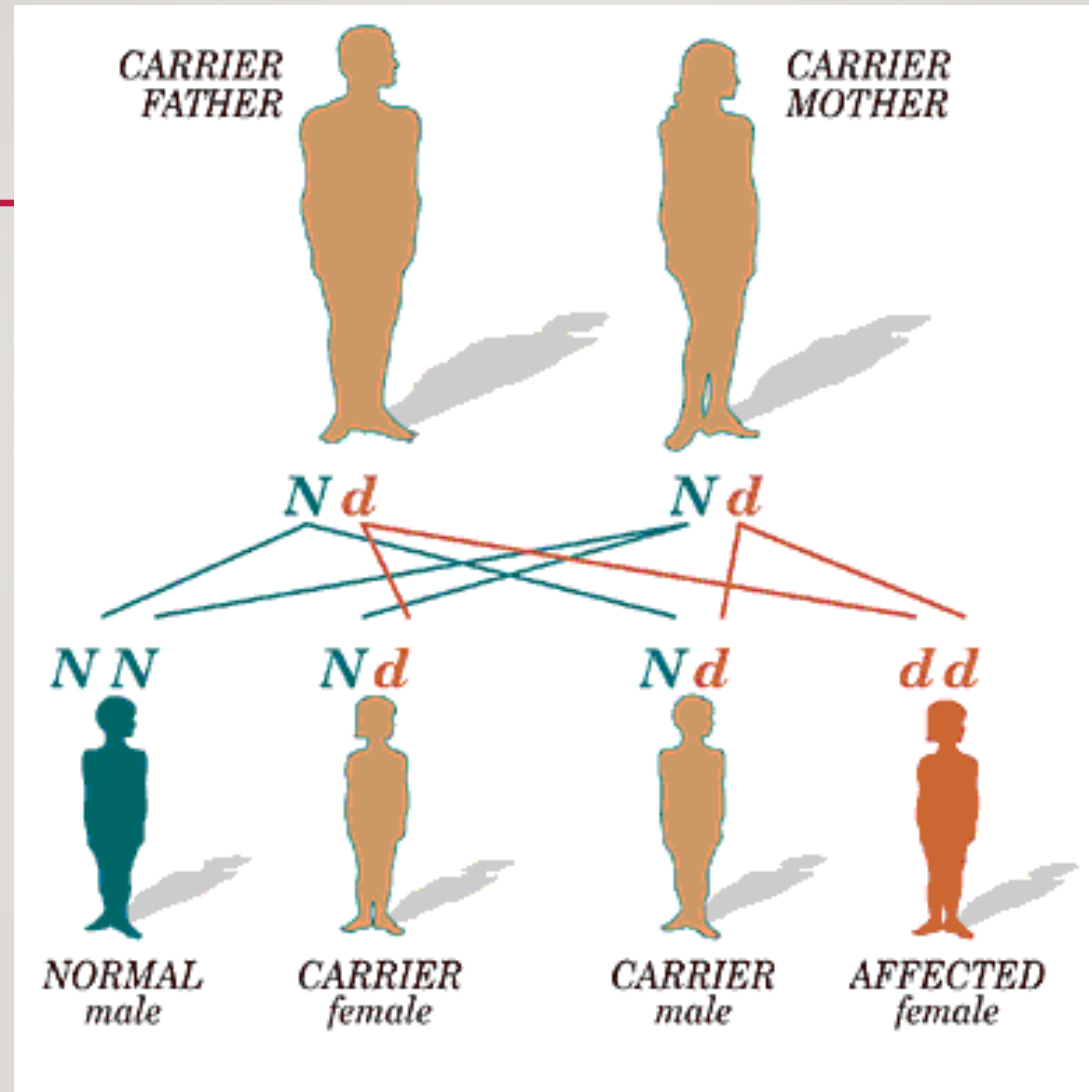
neuroleptika, antiparkinsonika při hypokineze a rigiditě; psychotropní léky nebo některé druhy antiepileptik pro psychiatrické poruchy (deprese, psychotické příznaky, výbuchy agrese); kyselina valproová pro myoklonické hyperkineze. Podpůrná péče s důrazem na ošetrovatelskou péči, péče o příjem potravy.

HD-TESTOVÁNÍ

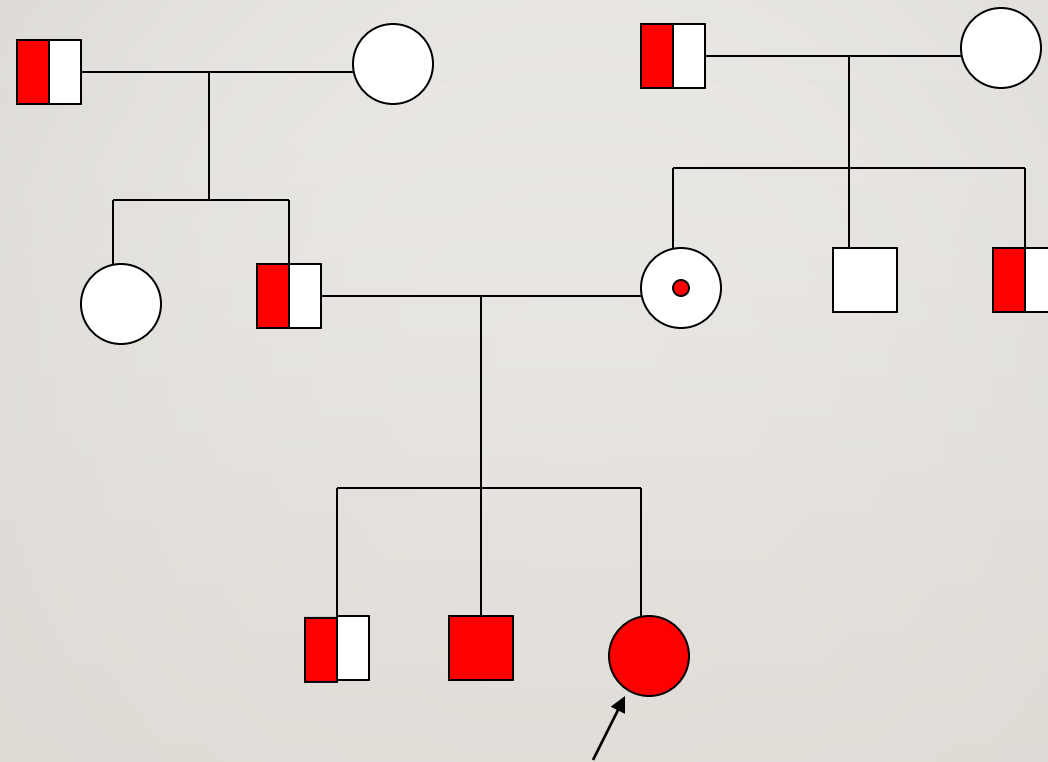
- ✓ diagnostické testování
 - ✓ testování osob v riziku
 - ✓ Prenatální diagnostika
-
- **Prediktivní testování u asymptomatických dospělých v 50% riziku, je možné, ale vyžaduje pečlivé zvážení (protokolární postup-mezinárodně unifikovaný) Rizikové osoby mladší 18 let se netestují !**
 - **Prenatální diagnostika je možná u těhotenství, kde rodič je již prediktivně testován.**
 - **Preimplantační diagnostika může být provedena za použití vazebné analýzy - genetický stav ohroženého rodiče není odhalen. Rodiny dostávají kontakt na místní svépomocné skupiny podpory HD pro získávání vzdělávacích materiálů a psychologické podpory.**

AUTOSOMÁLNĚ RECESIVNÍ

- **Recesivní alela je na autosomu**
- **Fenotypový projev u homozygotů (resp. smíšených heterozygotů)**
- **Oba rodiče jsou zdraví-heterozygoti**
- **Riziko pro sourozence 25%**
- **Poměr pohlaví 1:1**
- **Horizontální typ dědičnosti**
- **Častější u příbuzenských vztahů !**



Rodokmen-AR dědičnost



AR - PŘÍKLADY

- **Cystická fibrosa**
- **Fenylketonurie**
- **CAH**
- **Spinální muskulární atrofie**
- **velká část dědičných poruch metabolismu**
- **nejčastější typ dědičnosti u vrozené hluchoty**

CYSTICKÁ FIBROSA

- **AR, CFTR gen lokalizace 7q31.1**
- **Jedna z nejčastějších vážných dědičných nemocí u bělochů**
- **Frekvence nemocných v ČR 1/6000**
- **Frekvence přenašečů 1/29**
- **Gen CFTR zmapován v r. 1989**
- **Více než 2000 mutací**

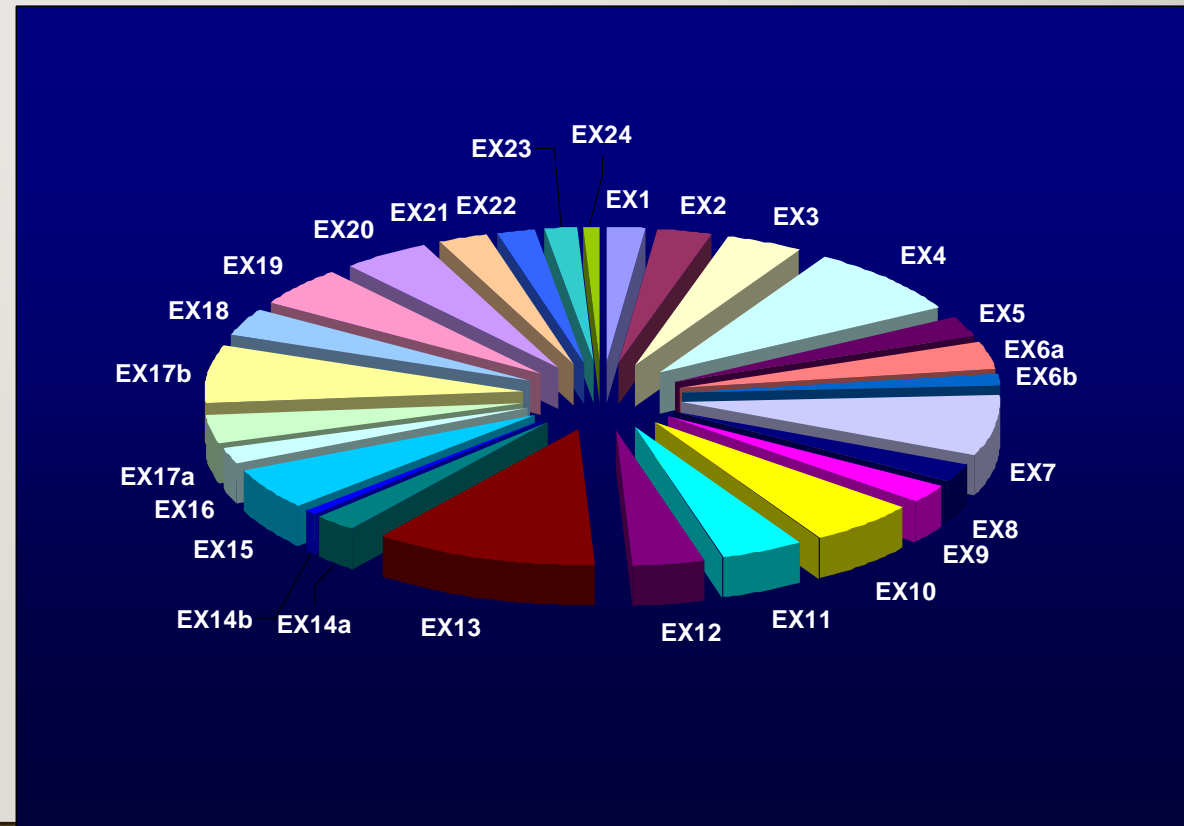
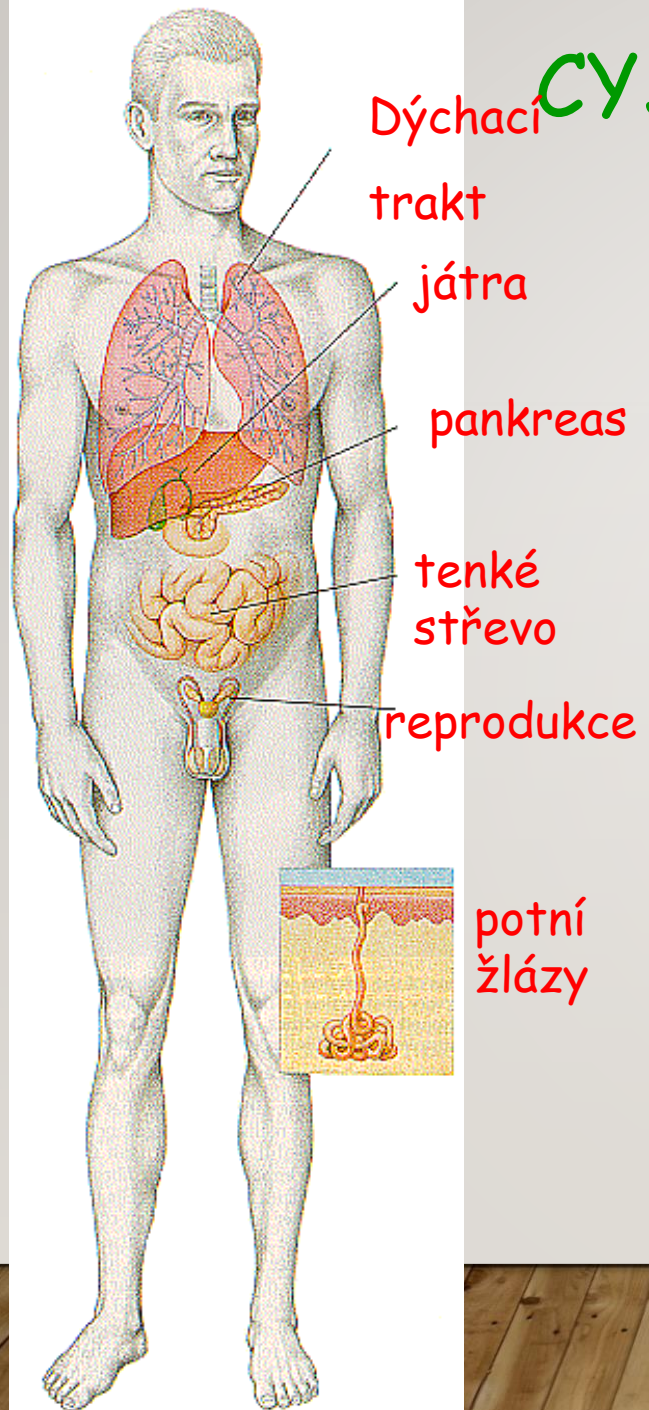
CF VÝSKYT- ETNICKÉ SKUPINY

<u>Skupina</u>	<u>výskyt</u>	<u>nosičství</u>
Běloši	1/6000	1/29
Hispanci	1/9000	1/46
Afroameričané	1/15 300	1/60
Asijští Američané	1/32 100	1/90

NEJČASTĚJŠÍ MUTACE CFTR GENU

F508del	70,7 %	ex.10
CFTRdele2,3(21kb)	4,64%	ex.2,3
G551D	4,03%	ex.11
N1303K	3,02%	ex.21
G542X	2,22%	ex.11
I898+IG>A	2,04%	intron
2143delT	1,11%	ex.12
R347P	0,74%	ex.7
W1282X	0,55%	ex.20
E92X	0,37%	ex.4
R1162X	0,37%	ex.19

CYSTICKÁ FIBROSA

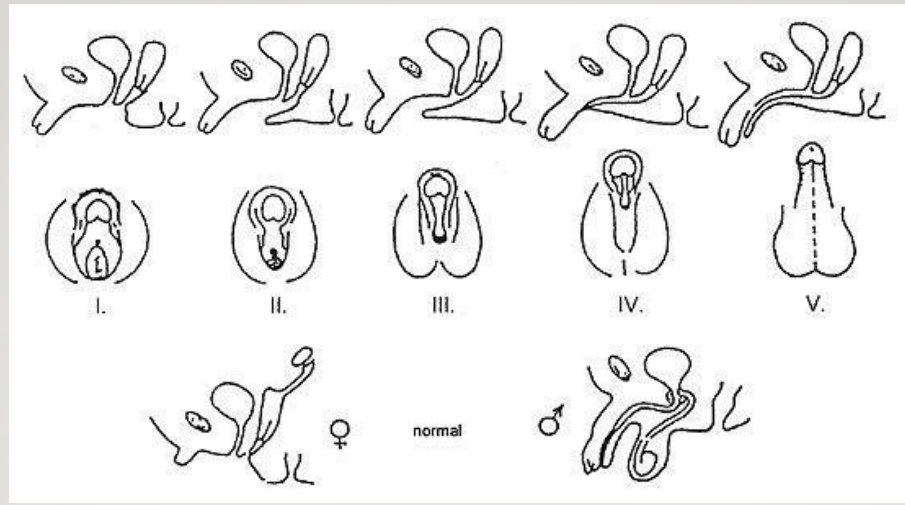


CAH-AGS

- **AR, CYP21A2** gen lokalizace 6p
- **Výskyt 1/8-9000, přenašeči 1/40**
- **Více než 8 typů,**
- **deficit 21-hydroxylasy steroidů-nejčastější**
- **Nedostatečná sekrece glukokortikoidů, mineralokortikoidů**
- **nadprodukce testosteronu**

CAH- AGS

- Šokový stav, rozvrat metabolismu iontů
- Pubertas praecox
- VVV- virilizace genitálu plodu ženského pohlaví
- Terapie- substituční léčba
- Diagnostika-biochemická, endokrinologická a molekulárně genetická



FENYLKETONURIE

- **AR, gen PAH lokalizace 12q24.1**
- **Nemocní 1/8-9000, přenašeči 1/39**
- **Porucha metabolismu Phe a Tyr**
- **Novorozenecký screening od r. 1979**
- **Molekulárně genetická diagnostika**
- **Léčba-eliminační dietou-bez terapie PMR**
- **Dieta u žen s PKU v graviditě-bez léčby riziko VVV plodu-CNS**

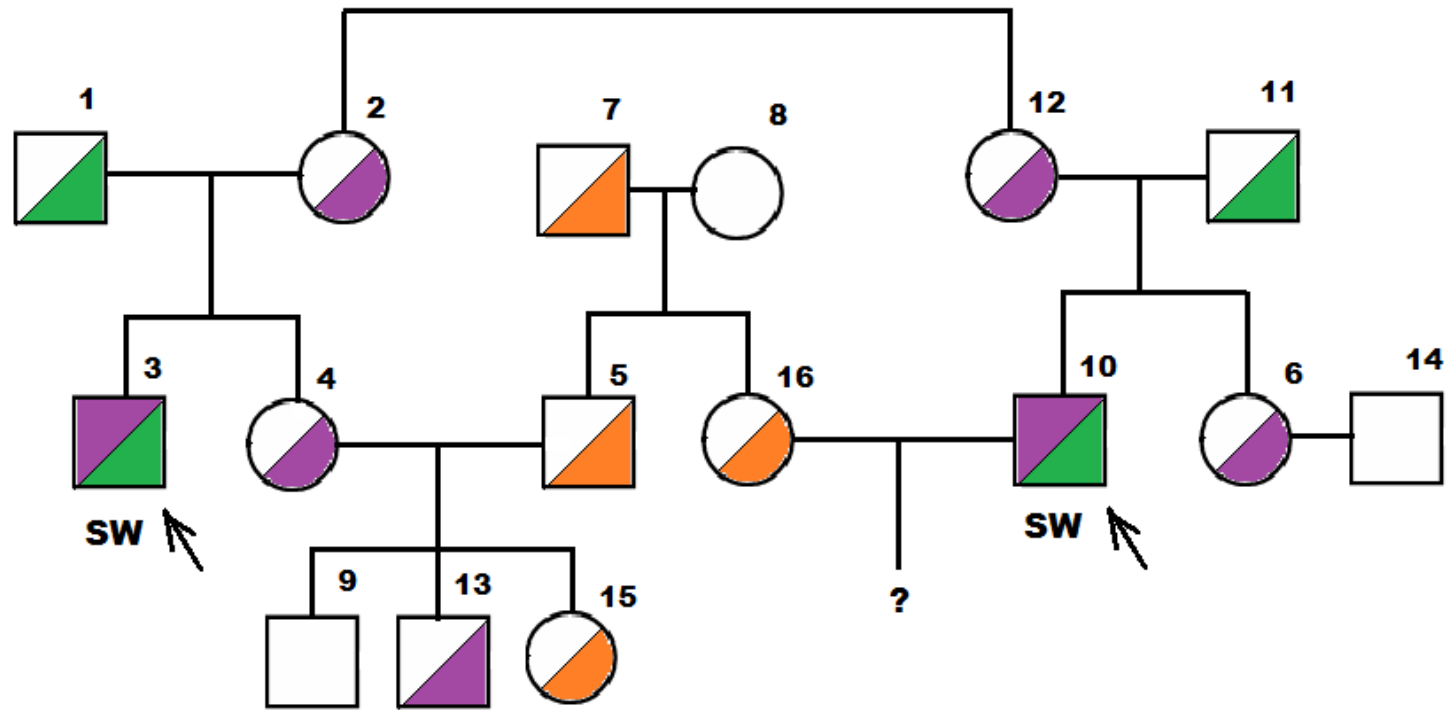
SPINÁLNÍ MUSKULÁRNÍ ATROFIE

- **AR, lokalizace 5q12.2-13.3, SMN1 gen**
- **98% - homozygotní delece SMN1 genu(7. a 8.exon)**
- **hypotonie, svalová atrofie**
- **Typ I-infantilní-maligní, typII-intermediární-maligní,typ III, IV- adultní-Kugelberg-Wellander-benigní**
- **Typ I- úmrtí do 2 let, typ II- úmrtí v dětství, většinou sekundárně na respirační infekci**

PŘÍBUZENSKÉ PÁRY

- Zvýšené riziko především AR dědičných onemocnění
- Genealogické vyšetření
- Prevence obtížná- „carrier testy“

RODINA S CAH

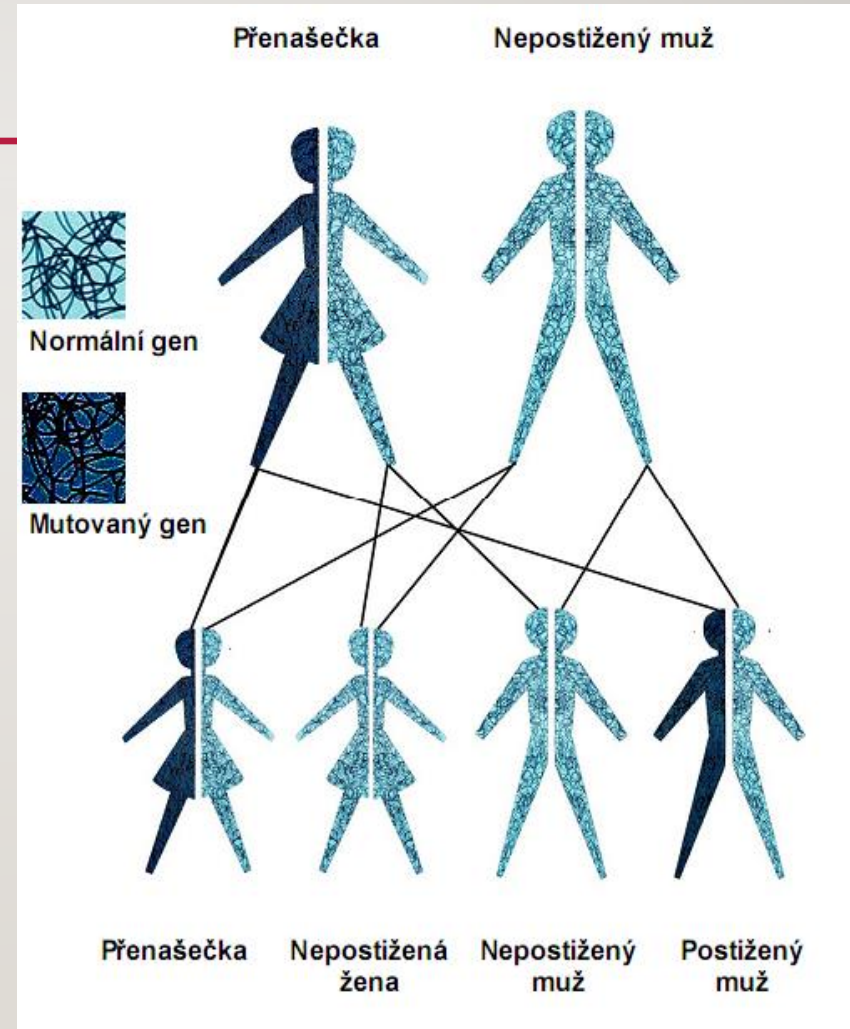
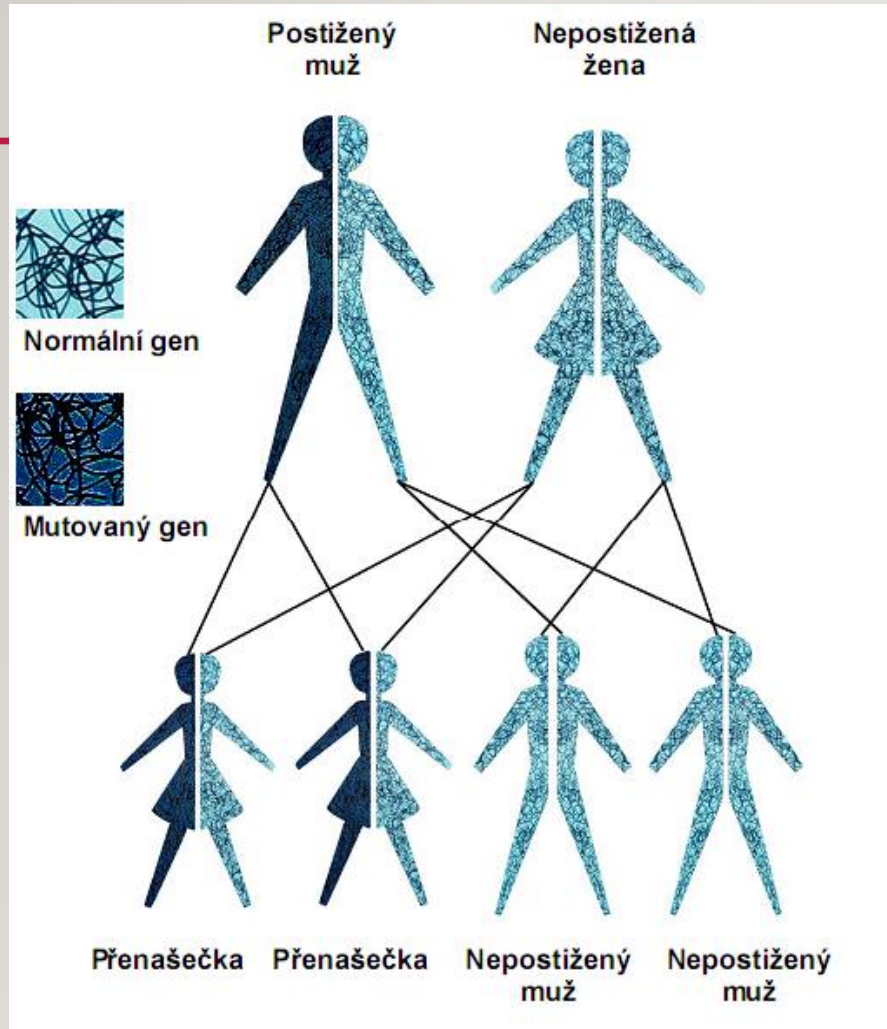


2 a 12 - sestry
1 a 11 - bratřanci

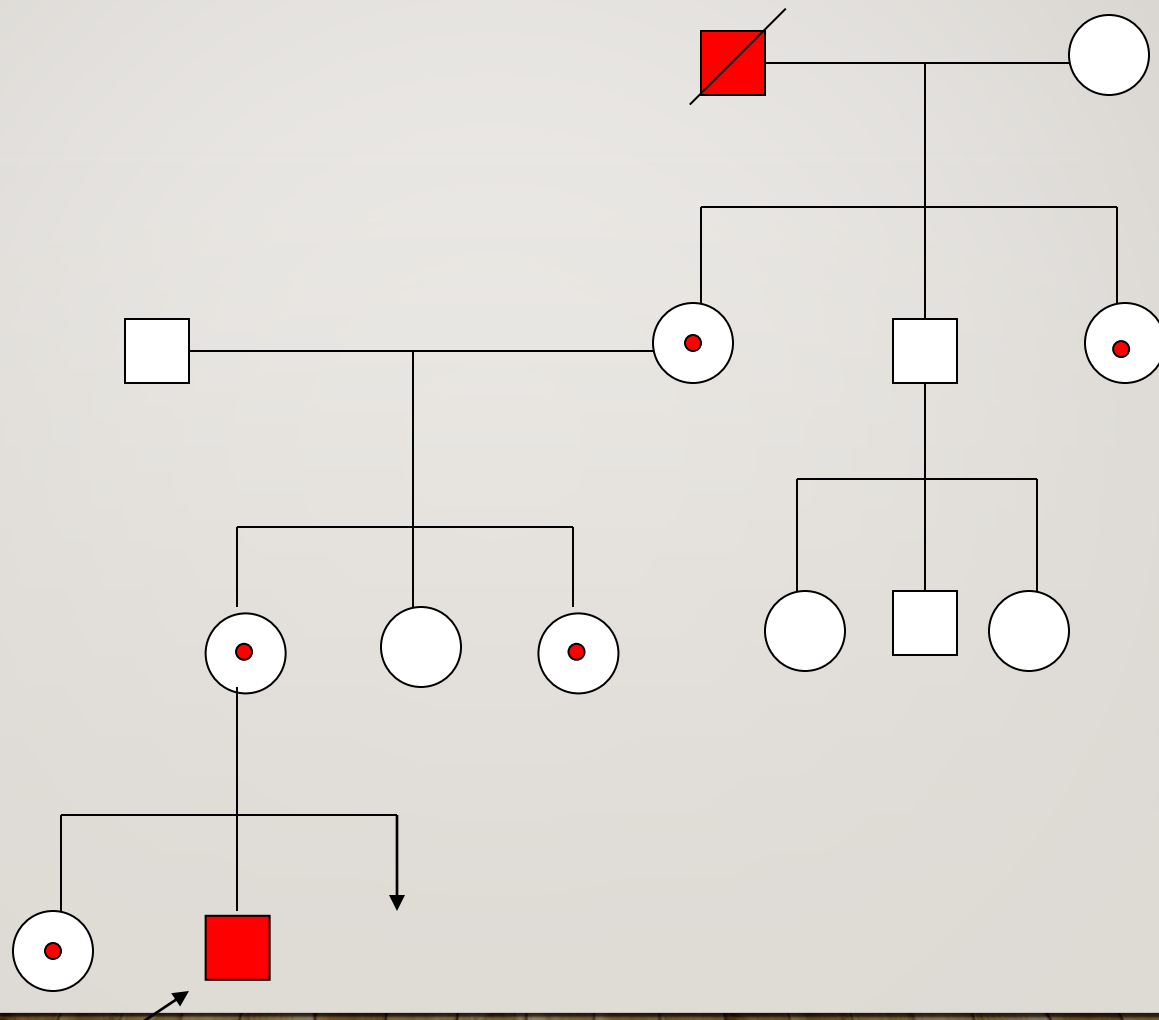
chimerní CYP21A1P/CYP21A2 gen
p.Q319*
duplikace CYP21A2 genu + p.Q319*

X - RECESIVNÍ

-
- **Recesivní alela leží na chromosomu X**
 - **Postižení- u mužů, ženy- přenašečky**
 - **Postižený muž-jeho synové jsou zdraví, všechny dcery přenašečky**
 - **Žena přenašečka- synové 50% riziko manifestace, dcery 50% riziko přenašečství**
 - **Vzácně výskyt u žen: dcera nemocného muže a ženy přenašečky, ženy s karyotypem 45,X , 46,XY-female**



Rodokmen- XR dědičnost



XR - PŘÍKLADY


- **Hemofilie A a B**
- **Duchenneova / Beckerova svalová dystrofie**
- **některé typy metabolických poruch**
- **některé typy hluchoty**

HEMOFILIE

- **Hemofilie A, lok.Xq28, deficit faktoru VIII-80%**
- **Hemofilie B, lok.Xq27, deficit faktoru IX-20%**
- **Výskyt 1/5000 mužů**
- **krvácivé projevy, těžká hemofilie pod 1%**
- **Komplikace: krvácení do svalů, hemartrosis, intrakraniální krvácení, nepříznivé účinky substituční terapie, infekce**
- **Léčba-substituční**
- **Molekulárně genetické vyšetření**
- **Vyhledávání žen –přenašeček**
- **Prenatální diagnostika- u plodu mužského pohlaví(zábrana komplikací po porodu,UPT u těžkých forem)**

DMD/BMD

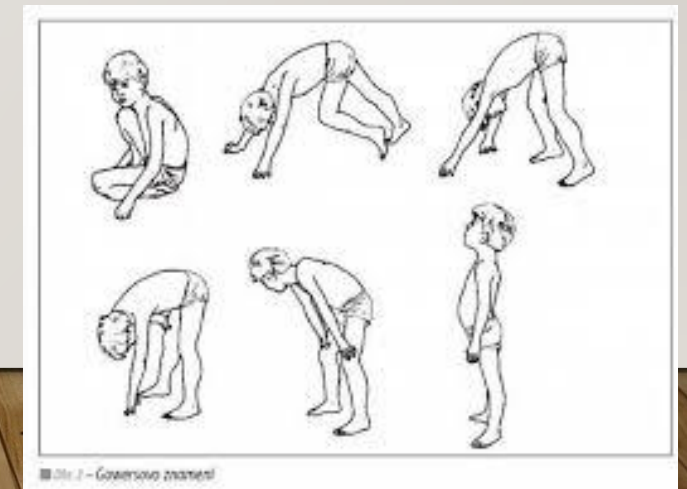

- **XR, DMD gen lokalizace Xp21**
- **Incidence u chlapců 1/3-6000**
- **Dystrofinopathie-chybění proteinu dystrofin ve svalových buňkách**
- **DMD-Duchenneova muskulární dystrofie- progresivní dystrofie, úmrtí ve 3.dekádě**
- **BMD-Beckerova muskulární dystrofie-pomalá progrese**



DMD Mutations

- Mutations of the gene fall in to three categories:
 - Deletions of one or more exons
65%
 - Small mutations *within* exons
30%
 - Intragenic duplications
5%
- So, exon screening will pick up 65% of DMD Mutations

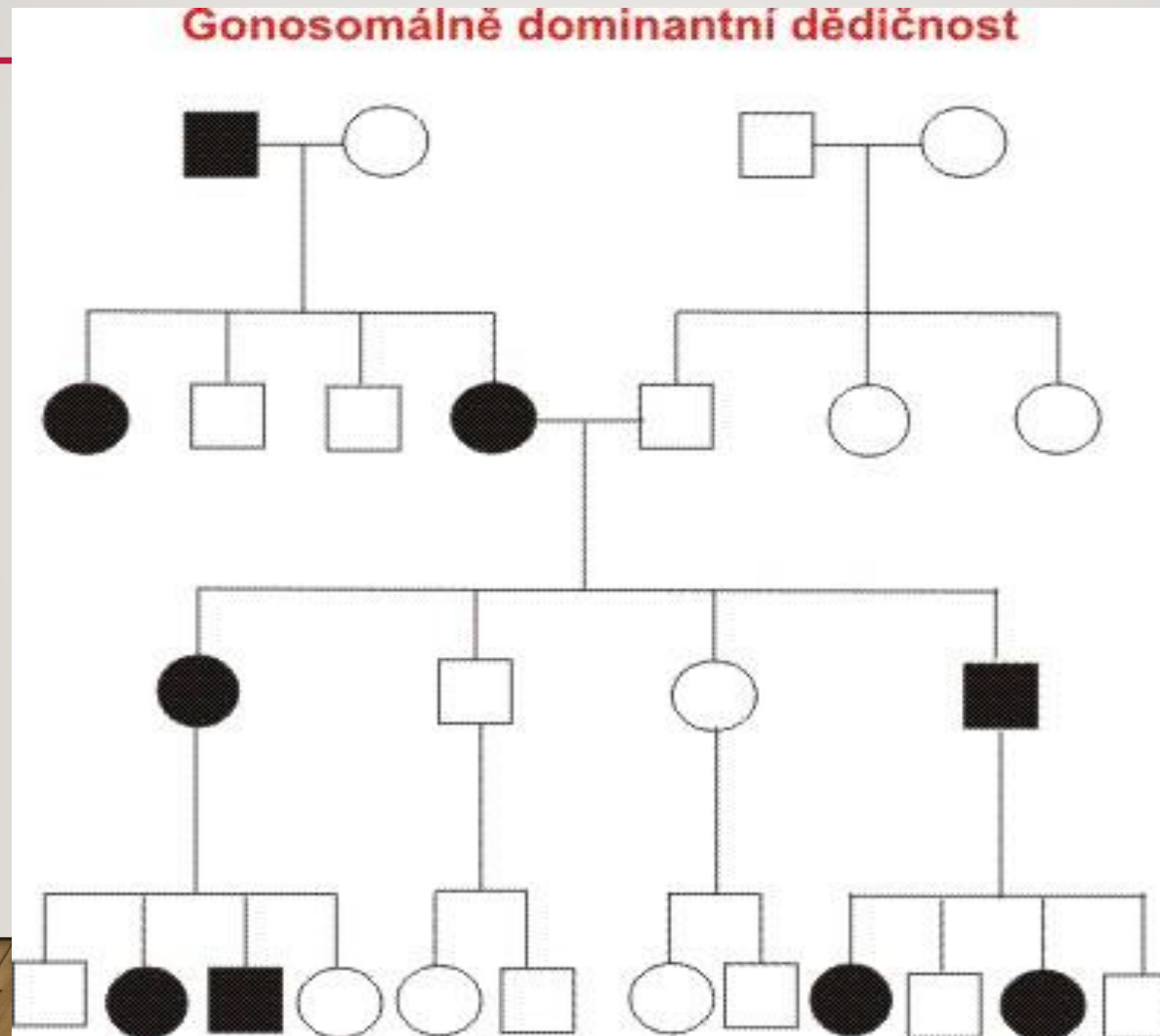
Innovative screening solutions for human genetic analysis



X - DOMINANTNÍ

- **dominantní alela je vázána na X chromosom**
- **Vertikální typ dědičnosti**
- **U vzácných onem. je výskyt u žen 2x častější, ale mírnější než u mužů. Některá onemocnění pro muže letální**
- **nikdy není přenos z otce na syna**

RODOKMEN X-DOMINANTNÍ DĚDIČNOST



XD- PŘÍKLADY

- **Incontinentia pigmenti**
- **Vitamin D resistantní rachitis**
- **Retťův syndrom**

RETTŮV SYNDROM

- Výskyt 1/10-20 000 žen
- Postihuje v převážné míře dívky(chlapci- SA, úmrtí v ranném věku)
- Stagnace a regrese vývoje mezi 6.-18.měs.věku
- Mikrocefalie
- Stereotypní pohyby rukou, bruxismus, třepání, fascinace vodou
- Poruchy řeči
- Mentální retardace, autismus, epilepsie ad.
- Příčinné mutace -MECP2 genu (Xq28)- 2/3 případů
- 1/3- atypické formy...

SYNDROM FRAGILNÍHO X CHROMOSOMU

- X- vázané onemocnění, lokalizace Xq27.3, FMR I gen
- 1/1000 mužů, postižení jsou muži i ženy
- Častá příčina PMR u mužů po M.Down
- Dif.dg u PMR, autismu
- Kraniofaciální dysmorfie, makrocefalie, makroorchidismus
- Amplifikační mutace >200 opakování CGG tripletu, premutace 55-220, plná mutace přes oogenesu
- Dg. –DNA vyšetření (dříve cytogenetické vyšetření)

FRAGILE X SYNDROME

Broad forehead
Elongated face
Large prominent ears
Strabismus (crossed eyes)
Highly arched palette



Hyperextensible Joints
Hand calluses
Pectus Excavatum
(indentation of chest)
Mitral valve prolapse

Hypotonia (low muscle tone)
Soft, fleshy skin
Enlarged testicles
Flat feet
Seizures in 10%

MITOCHONDRIÁLNÍ DĚDIČNOST

- Mitochondrie- semiautonomní organely eukaryotních buněk
- mitochondriální DNA-37 strukturních genů
- 1/3 genů -podjednotky OXPHOS, respirační řetězec produkující ATP
- Frekvence mutací u mitochondrií 10-20x vyšší než v jaderné DNA
- **mtDNA je nositelem mimojaderné dědičnosti**

MITOCHONDRÁLNÍ DĚDIČNOST

- Maternální

Mutace v mtDNA předává matka všem svým dětem(bez rozdílu pohlaví).

Otec ,pokud nese mutaci v mtDNA,ji nepřenáší do další generace

Při přenosu mutace v mtDNA nedochází k přesné segregaci jako u jaderné DNA.mtDNA se replikuje během buněčného dělení a náhodně se rozděluje do nově tvořených mitochondrií v dceřiných buňkách.

Přítomnost více než jednoho typu mtDNA v buňkách jedince se nazývá **heteroplazmie**

MITOCHONDRIÁLNÍ ONEMOCNĚNÍ

- způsobené poruchou funkce mitochondrií, a to jak vrozené, tak i získané.
 - Vrozené- způsobené mutacemi v genech v jaderné DNA (nDNA) či v mitochondriální (mtDNA)
 - Získané- poruchy mitochondrií mohou být výsledkem infekce, užívání léků či vlivem negativních podmínek prostředí
-
- Poruchy v mitochondriálním metabolismu- zejména poruchy oxidativní fosforylace
 - Mutace v mtDNA mají obvykle za následek problémy s buněčným dýcháním a ovlivňují hlavně tyto procesy
1. Dýchací řetězec
 2. ATP syntázu, umožňující syntézu ATP
 3. Pyruvátdehydrogenázu- enzym rozkládající pyruvát
 4. Krebsův cyklus

PŘÍKLADY MITOCHONDRIÁLNÍCH ONEMOCNĚNÍ

- Leberova dědičná optická neuropatie(LHON)
- Mitochondriální encephalopathie,laktátová acidóza a iktu podobné příhody(MELAS)
- Leighův sy(subakutní nekrotizující encephalomyopatie)
- Neurogenní svalová ochablost s ataxií a retinitis pigmentóza (NARP)
- Myoklonická epilepsie s „potrhanými“svalovými vlákny(MERRF)

PŘÍZNAKY MITOCHONDRIÁLNÍCH ONEMOCNĚNÍ-OBECNĚ

- Degenerativní onemocnění mozku, srdeční svaloviny i kosterních svalů- encephalomyopatie
- nespecifické příznaky neurologického rázu- křeče, únava, svalové poruchy, poruchy zraku (poškození okohybných svalů nebo zrakového nervu), mozkové ischemie, demence a poruchy pohybu (ataxie).
- poruchy se mohou vyskytnout také v oblasti ledvin, jater, slinivky břišní, srdce (kardiomyopatie), vnitřního ucha
- někdy může být příznakem i šedý zákal nebo diabetes mellitus, častá je laktátová acidóza (nadměrné množství laktátu v těle)

PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA MONOGENNÍCH ONEMOCNĚNÍ

- **Plánované rodičovství**
- **Prekoncepční vyšetření- podmínkou pro prenatální diagnostiku je potvrzení příčiny onemocnění na mol.úrovni u postiženého(kauzální mutace), někdy vazebná analýza v rodině**
- **Invazivní vyšetření v graviditě- CVS,AMC**
- **Alternativa určení pohlaví plodu u onemocnění vázaných na pohlaví pomocí cffDNA v krvi matky- korelace s UZ !**
- **Indikuje klinický genetik- genetická konzultace**

PREDIKTIVNÍ (PRESYMPOTOMATICKÉ) GENETICKÉ TESTOVÁNÍ

ONEMOCNĚNÍ S NÁSTUPEM PŘÍZNAKŮV DOSPĚLOSTI

PREDIKTIVNÍ TESTOVÁNÍ

Predikce budoucího rizika rozvoje onemocnění (blížící se jistotě u některých onemocnění)

Dopady

- Zdravotní
- psychologické
- Sociální
- etické

DŮVODY PREDIKTIVNÍHO TESTOVÁNÍ

- Zdravotní- včasná léčba, chirurgická intervence, preventivní opatření
- Osobní důvody-osvobození od nejistoty, životní plány: partnerské vztahy, rodičovství, výběr zaměstnání...
- Současný nebo budoucí prospěch členů rodiny(zejména potomků)
- Kombinace

ETICKÉ NORMY- DLE WHO

- Všeobecná podpora, využití k prevenci nebo léčení
- Dobrovolnost- po předchozí adekvátní informaci, pouze s informovaným souhlasem
- Dostupnost- zletilým osobám i při absenci možností léčby, k předejití poškození testované osoby, nebo jejího partnera a rodiny. Genetické konzultace odpovídající charakteru diagnózy
- Testování nezletilých pouze za předpokladu zdravotního prospěchu (léčba, prevence)
- Zaměstnavatelé, pojišťovny, školy, státní a jiné instituce by neměly mít přístup k výsledkům testů .

HUNTINGTONOVA CHOROBA

- modelové onemocnění

(- jiná neurodegenerativní onemocnění, hereditární nádorové syndromy...)

HUNTINGTONOVA CHOREA

- Diagnostický test- výsledky mají dopad i pro ostatní členy rodiny
- Pochopení dopadu
- Prediktivní testy
- Protokolární postup

PROTOKOLÁRNÍ POSTUP

- **Většinou zabere několik měsíců(3-6)**
- **Vstupní pohovor s genetikem**
- **Neurologické a psychologické, ev. psychiatrické vyšetření**
- **Odběr krve po písemném informovaném souhlase**
- **Osobní sdělení výsledků genetikem**
- **Následné podpůrné konzultace a sledování dle potřeby**
- **Žadatel má právo kdykoliv od testu odstoupit**
- **Vhodný doprovod partnera nebo jiné blízké osoby**
- **Kontakt na svépomocnou skupinu, informační materiály**
- **Test od 18 let, u nezletilých je nepřípustné**
- **Prenatální diagnostika je možná pouze u plodu pozitivně testované osoby**

HCH- PREVENCE U PLÁNOVANÝCH POTOMKŮ

- Prenatální diagnostika
 - Možná pouze pokud rodič v riziku je již prediktivně otestovaný s pozitivním výsledkem
- Preimplantační genetická diagnostika
 - Vazebná analýza může umožnit prevenci i v situaci, kdy rodič ještě není prediktivně testovaný

MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST KOMPLEXNÍ ONEMOCNĚNÍ A VV

- Genetická výbava+zevní vlivy- práh-nemoc
- Manifestace poruchy (vady) je závislá na přítomnosti nejméně 2-3 nealelických mutovaných genů v genomu, které rozhodují o predispozici k určitým faktorům zevního prostředí.
- Riziko- odvozené z populačního výskytu jednotlivých onemocnění či vad
- Riziko opakování dále závisí na závažnosti postižení, počtu postižených v rodině, pohlaví postižených ...

ZÁSADY GENET.PORADENSTVÍ V RODECH S MULTIFAKTORIÁLNÍM ONEMOCNĚNÍM

- Riziko rekurence 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

PŘÍKLADY

- **Rozštěpy neurální trubice**
- **Rozštěpy rtu a patra**
- **Srdeční vady**
- **Pylorostenóza**
- **Vrozená luxace kyčlí**
- **Hypospadie**
- **Diabetes mellitus**
- **Epilepsie**

ROZŠTĚPY NEURÁLNÍ TRUBICE

- Multifaktorálně dědičná vývojová vada (riziko pro příbuzní I.st. asi 2 - 4%)
- BCH screening – AFP v séru matky v I 6.t.g. – zvýšená hodnota!!!
- Prenat. Dg. UZ vyšetřením !
- Zvýšená hladina AFP v plodové vodě
- Primární prevence – kyselina listová – cca 0,8 mg denně 3-6 měsíců před početím a do konce I 2.t.g.
- Populační riziko závisí na stavu výživy obyvatel

ROZŠTĚPY RTU A PATRA

- Populační frekvence CLP 1/500-1/1000
- Většinou multifaktoriálně dědičná vada
- U chromosom. trisomií (+13,+18)
- Syndromy asociované s CL/CP/CLP
- (van der Woude sy, EEC sy, Pierre Robin sequence...)
- Prenatální dg. UZ vyšetřením není zcela spolehlivá
- Prevence – kyselina listová

ROZŠTĚPY RTU A PATRA- EMPIRICKÁ RIZIKA RIZIKA

Relationship to index case	CLP	CP
Sibs (overall risk)	4%	1,8%
Sib (no other affected)	2.2%	
Sib(2 affected sibs)	10%	8%
Sib and parent affected	10%	
Children	4,3%	3%
Second-degree relatives	0,6%	

VROZENÉ SRDEČNÍ VADY

- 0,5 - 1% u živě narozených dětí
- Etiologie většinou není jasná
- Asi u 3% součást vrozené chromosomové aberace (+21,+13,+18, 45,X, 18q-, 4p-, del 22q11 Di George sy)
- Některé syndromy s mendelovskou dědičností jsou spojené se srdeční vadou (Holt-Oram, Williams, Noonan, Ivemark...)

VCC-EMPIRICKÁ RIZIKA OPAKOVÁNÍ PRO DALŠÍ DÍTĚ- DLE TYPU VADY

vada	postiž. souroz.	postiž. rodič.
Defekt komorového septa	3%	4%
Ductus art.patens	3%	4%
děfekt síňového septa	2,5%	2,5%
Fallotova tetralogie	2,5%	4%
Stenosa a. pulmonali	2%	3,5%
Koarctace aorty	2%	2%

VCC-EMPIRICKÁ RIZIKA OPAKOVÁNÍ PRO DALŠÍ DÍTĚ- DLE VÝSKYTU V RODINĚ

	riziko v%
více než 2 postižení příbuzní prvního stupně	50
izol. případ - sourozenec	2 - 3
příbuzný 2. stupně	1 - 2
postižený otec	2 - 3
postižená matka	5
dva postižení sourozenci	10

UZ-PRENATÁLNÍ KARDIOLOGIE-2 I.T.G.

- Vrozené srdeční vady jsou nejčastější vývojovou vadou u člověka, často spojené s dalším postižením
- Prenatální diagnostika srdečních vad vyžaduje specializovanou erudici a zkušenost
- Poznání srdeční vady u plodu umožňuje dle závažnosti modifikovat další postup (ukončení těhotenství, léčba plodu, sledování a porod na specializovaném pracovišti)

VROZENÁ PYLOROSTENOSA

- Vrozené zúžení vrátníku (pylorus), zbytnění hladkého svalstva vrátníku a celého žaludku
- Častá VVV dětského věku
- Postihuje chlapce v poměru 1:150 a je u nich 5x častěji než u dívek, nejčastěji je u prvorozených chlapců

VROZENÁ LUXACE KYČELNÍHO KLOUBU

- Mezi postiženými převažují dívky
- Nejde o klasické vykloubení, ale o narušení vývoje kloubů
- Příčina vzniku není jednoznačně známá
- Patří k nejčastějším VVV

MONOGENNÍ VS MULTIFAKTORIÁLNÍ DĚDIČNOST

Monogenní choroby

- V časném věku
- Bez ohledu na prostředí
- Někdy ovlivněny pohlavím
- Penetrance vysoká
- Frekvence nízká

Multifaktoriální choroby

- Pozdější věk
- Kombinace genetických faktorů a prostředí
- Postupný rozvoj
- Penetrance nekompletní
- Frekvence vysoká

TERATOGENY

- Teratogen je látka, jejíž působení na embryo nebo plod způsobí jeho abnormální vývoj
- Může působit jak přímo, tak 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**

DÁVKA A DÉLKA PŮSOBENÍ

- **Jednotlivá dávka v graviditě znamená daleko menší riziko pro plod než dlouhodobé a pravidelné užívání**
- **Nízká dávka má menší vliv jako dávka vysoká – prahový efekt**

KRITICKÉ VÝVOJOVÉ PERIODY

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

JEDNOTLIVÁ KRITICKÁ OBDOBÍ

- 3.-6. týden - CNS, srdce
- 4.-7. týden - končetiny a oči
- Konec 6.-8. týden - zuby
- Konec 6.- začátek 12. týdne - patro
- Polovina 7.-12. týden - zevní genitál
- 4.-12. týden - uši

Mezi 5.-7. týdnem - nejvíce senzitivní period

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 0,01 Gy

HYPERTERMIE

- Příčina - hyperpyrexie při infekci, zaměstání ,sauna, slunění
- VVV-defekty neurální trubice, mikroftalmie, hypoplasie středové části obličeje, PMR

LÉKY

Genetická výbava plodu i matky ovlivňuje:

- Placentární transport
- Absorpci léku
- Metabolismus
- Distribuci
- Vazbu na receptory

- Rozdělení léků pro praxi do kategorií

- A
- B
- C
- D
- X

- Food and Drug Administration, 1980

NEJČASTĚJI ZMIŇOVANÉ LÉKY S TERATOGENNÍM ÚČINKEM

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

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

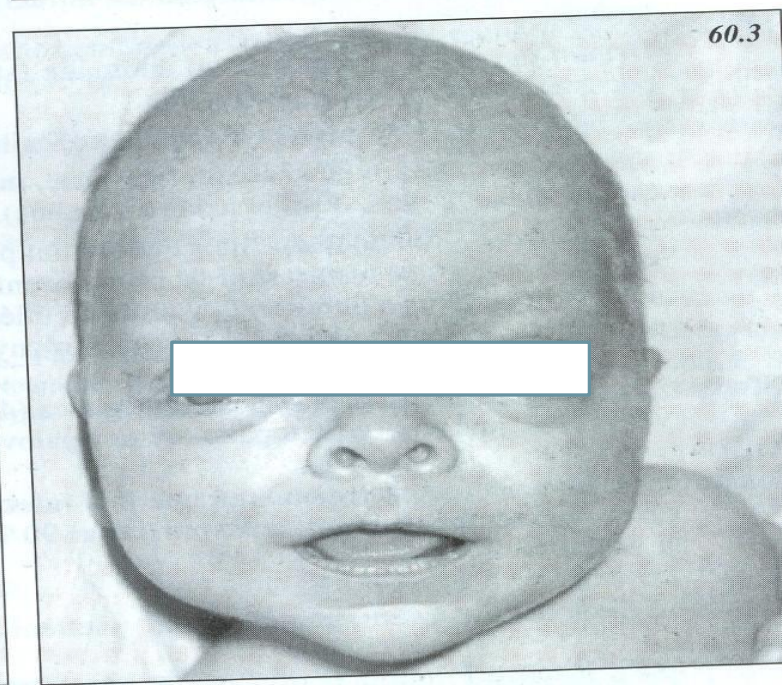
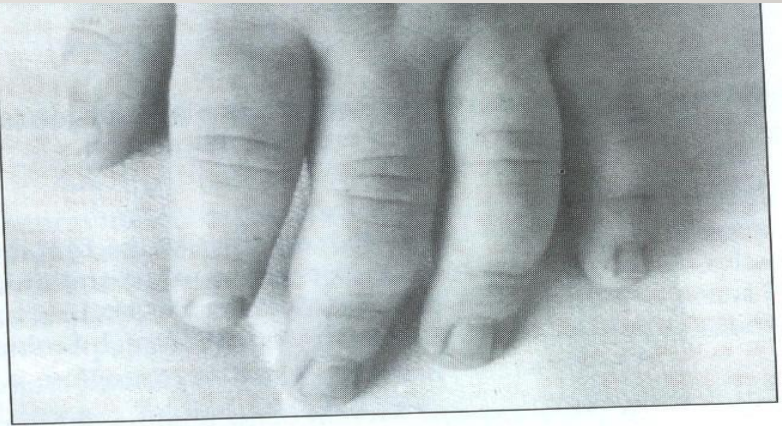
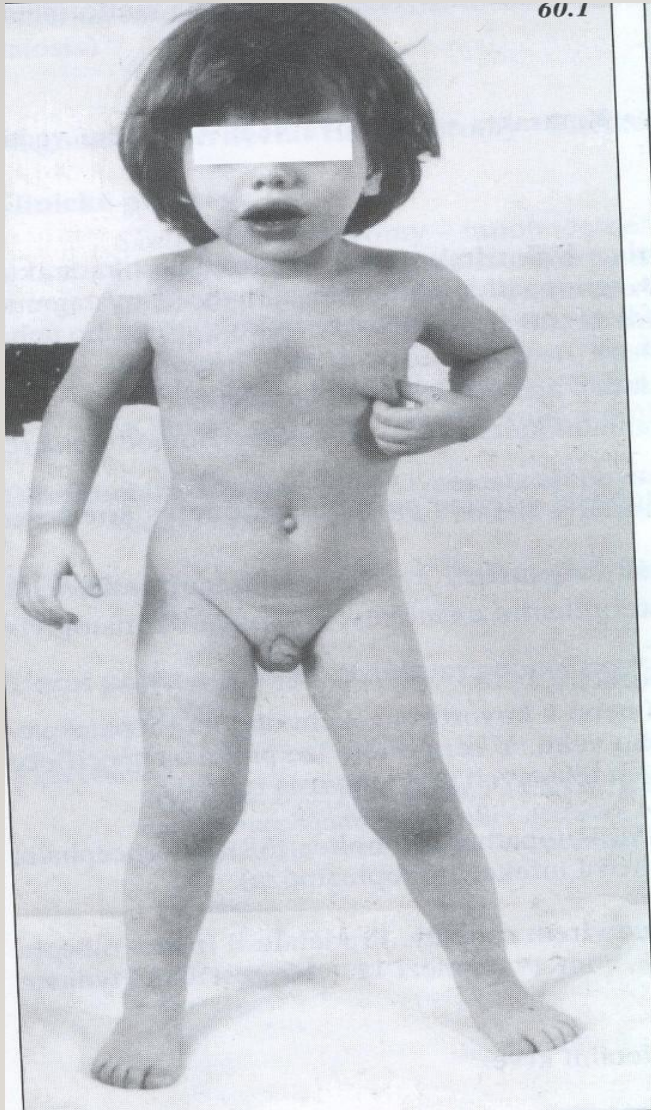
THALIDOMID

- Poruchy organogeneze-redukční deformity končetin, vady srdeční, GIT, urogenitálního traktu, orofaciální, mikroocie, defekty CNS
- Antiproliferativní působení
(t.č. cytostatikum)



HYDANTOINÁTOVÝ SYNDROM

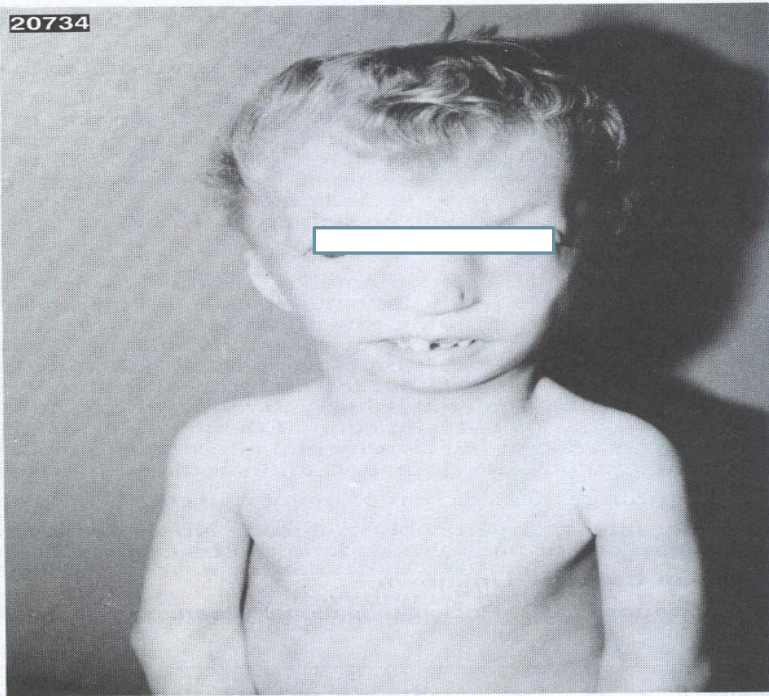
- Mírná faciální stigmatisace, hypoplasie středové části obličeje, růstová retardace, poruchy chování, mírná MR, hypoplasie prstů, nehtů
- Antiepileptika zvyšují obecně riziko VVV asi 3x vyšší riziko při kombinované terapii ale riziko při epi záchvatech je ještě vyšší
- Prevence - Acidum folicum



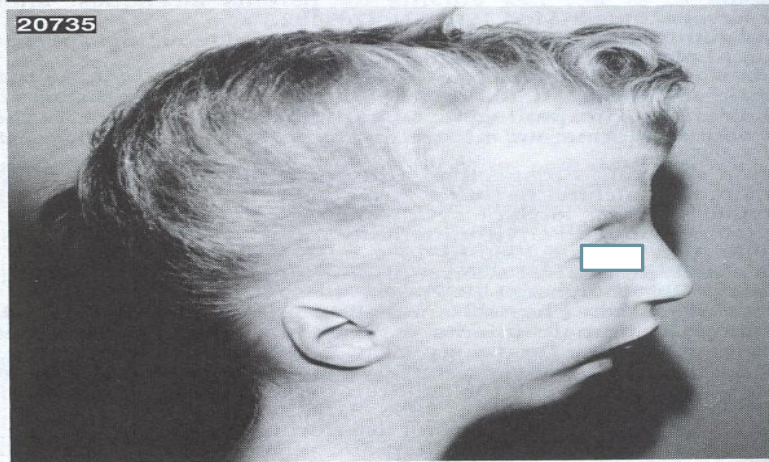
AMINOPTERIN A METHOTREXAT

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

20734



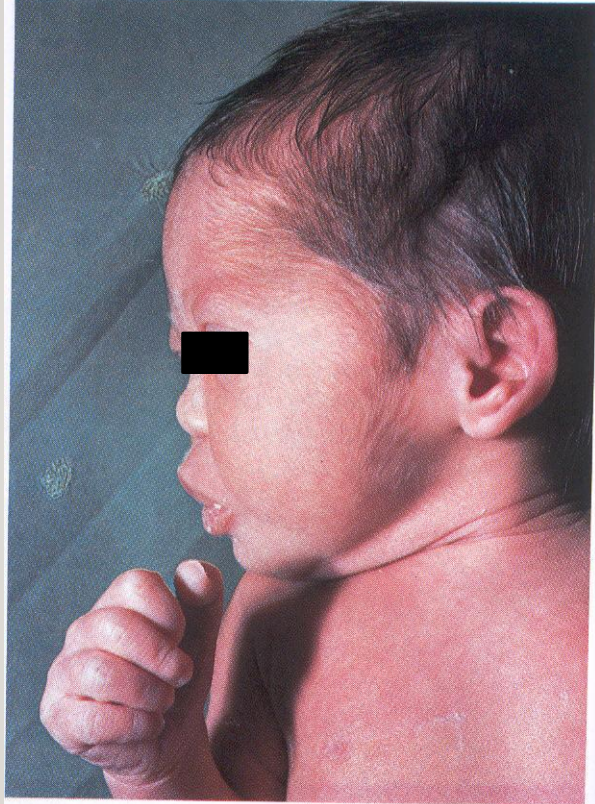
20735



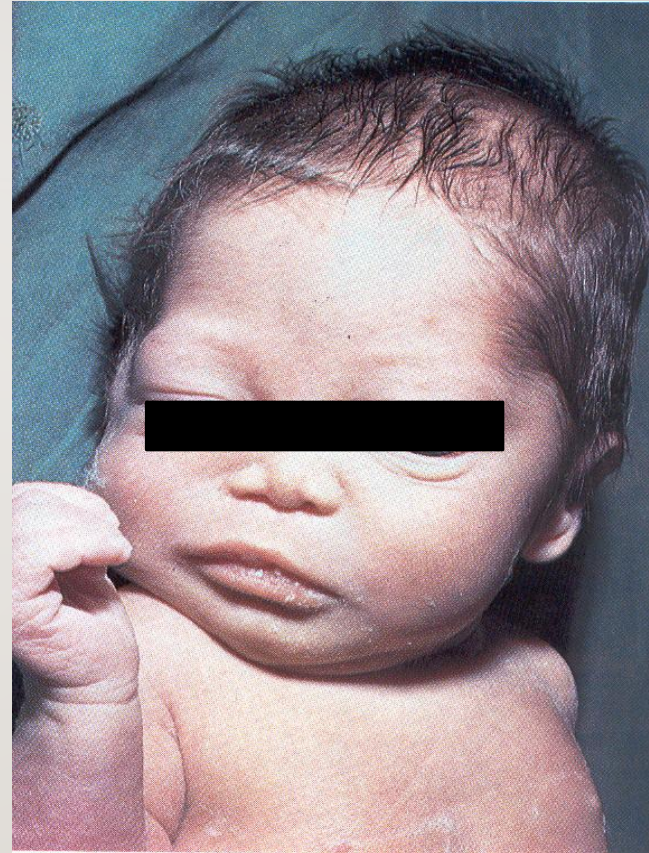
WARFARIN

- Kumarinové antikoagulans
- Faciální dysmorfie - hypoplasie nosní chrupavky
- Defekty CNS

317



318



OBEČNÁ PRAVIDLA LÉČBY ŽEN

- Pamatovat, že ženy ve fertilním věku mohou být těhotné
- Vyhýbat se lékům s prokázaným teratogenním účinkem či se zajistit účinnou antikoncepcí
- Volit starší dlouhodobě prověřené preparáty a raději jen monoterapii

INFEKCE

- Toxoplasmosa
- Rubeola
- Cytomegalovirus
- Herpes viry
- Others (enteroviry, parvoviry, HIV, příušnice, spalničky, syfilis)

• TORCH

TOXOPLASMOZA

- Riziko fetální infekce a poškození se mění s délkou gravidity
 1. trimestr – riziko infekce 4-15%, hrozí ale těžší postižení (encefalitida, hydrocefalus, hepatitis, ascites)
 2. trimestr – riziko infekce 30%, postižení těžší až lehké (ložiska v CNS, hydrocefalus, event. příznaky postižení chybí a projeví se později v dětství nejčastěji jako chorioretinitis)
 3. trimestr – riziko infekce 60%, děti klinicky po porodu v pořádku

- Průkaz akutní toxoplasmózy

- Serokonverze nebo podstatný vzestup protilátek (3 týdny odstup)
- Positivní IgG při negativním IgM v prvních 2 trimestrech = chronická infekce matky bez rizika pro plod (ve 3. trimestru však nutné ještě došetřit, pro možnost infekce v počátku grav.)
- Avidita protilátek (nejčastěji IgG) je vysoká u chronické infekce a vylučuje infekci v posledních 3 měsících.
- DNA analýza (PCR) + serologie

- Prenatální diagnostika-

Invazivní vyšetření- AMC nebo kordocentéza

- Dříve vyšetřování protilátek z krve plodu
- Nyní PCR a současně UZ sledování plodu

RUBEOLA

- VCC (persistující ductus arteriosus, hypoplasie a stenosa arterie pulmonalis, defekty septa, Fallotova tetralogie)
- Postižení oka (katarakta, glaukom, mikroftalmie až slepota)
- Postižení sluchu
- Mentální retardace
- Žloutenka, hepatospenomegalie

- Prevence – očkování

CYTOMEGALOVIRUS

- Primoinfekce či reaktivace latentního viru event. infekce jiným kmenem CMV
- Při primoinfekci je riziko přenosu na plod cca 40% a riziko klinického postižení 10-15%, závažnost různá.
- Příznaky – poškození CNS s následnou PMR, IU růstová retardace, hluchota, hepatosplenomegalie
- Prenatální diagnostika – serologie, DNA-PCR, invazivní vyšetření-DNA-PCR

VARICELLA ZOSTER

- Kožní léze, ulcerace, jizvení až defekty končetin
- Poškození CNS, PMR
- Oční vady

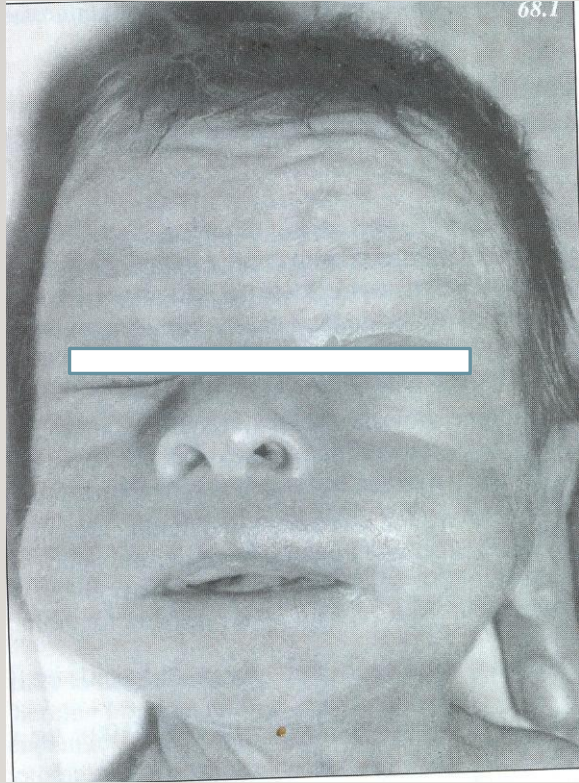
- Prenatální dg. - serologie, DNA-PCR, invazivní vyšetření-DNA-PCR

METABOLICKÉ DYSBALANCE

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

FETÁLNÍ ALKOHLOVÝ SYNDROM

- Hypotrofie, růstová retardace, PMR
 - Faciální dysmorfie
 - VCC
 - Defekty končetin
-
- Abusus 60g čistého alkoholu den dlouhodobě
 - Spolupůsobí malnutrice matky, deficit as.folicum, horší lékařská péče...



FENYLKETONURIE

- DPM, dědičnost AR, incidence 1/10000
- V důsledku deficitu enzymu fenylalaninhydroxylasy nebo kofaktoru tetrahydrobiopterinu nedochází k přeměně aminokyseliny fenylalaninu na tyrozin. Příznaky – zvracení, zapáchající moč myšinou, suchá světlá pokožka, plavé vlasy, křeče, změny EEG, PMR.
- Detekce – novorozenecký screening
- Léčba – celoživotní dieta s nízkým obsahem fenylalaninu

- Nedodržování diety v graviditě
 - růstová retardace
 - mikrocefalie
 - VCC
 - mentální retardace

DIABETES MELITUS

- Při dlouhotrvající metabolické poruše, špatně kompenzované a s vaskulárními komplikacemi je riziko VVV pro plod 2-3x vyšší
- Diabetická embryopathie
 - CNS - anencefalie, mikrocefalie
 - kardiovaskulární a genitourinární VVV
 - skelet - syndrom kaudální regrese
 - obličej - rozštěpy, postižení oční
- Je-li glykemie před početím a v graviditě udržována v mezích normy, klesá riziko vrozených vad na úroveň běžné populace Při

TERATOGENY- GENETICKÉ PORADENSTVÍ

- **Primární prevence** (prekoncepční porada, na základě anamnézy návrh optimálního postupu)
- **Sekundární prevence** (upravit terapii v graviditě, zajistit specifickou prenatal. diagnostiku)
- **Krajní řešení - UPT z genetické indikace**

-
- V případě dotazů mě můžete kontaktovat e-mailem
 - soukalova.jana@fnbrno.cz