

# Výuka - bakalářské studium

MUDr. Š. Prášilová

# Genetické poradenství

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

# Incidence VV a geneticky podmíněných chorob

- geneticky podmíněné poruchy jsou příčinou patologie asi u 3-5% novorozenců
- víc jak 80% SA (15% poznaných těhotenství) je podmíněno genetickou poruchou
- geneticky podmíněné poruchy se manifestují v průběhu celého života

# Zastoupení VVV podle etiologie

- 0,61% populace má vrozenou chromosomální aberaci
- 10% onemocní monogenně podmíněnou chorobou
- 80% a více onemocní do konce života multifaktoriálně podmíněnou chorobou

# Koho poslat na konzultaci na OLG

- DĚTI
- -s VVV a jejich rodiny
- -s podezřením či potvrzením dědičné choroby a jejich rodiny
- -s podezřením nebo potvrzenou dědič.poruchou metabolismu a jejich rodiny
- -s podezřením na vrozenou chromosomální aberaci

- -s předčasnou nebo opožděnou pubertou
- -s VVV genitálu
- -pro náhradní rodinnou péči (z KU)
- -s onkologickým onemocněním nebo v případě opakovaného výskytu onkologického onemocnění v rodě.

- -pacienti s psychomotorickou retardací
- -s malým nebo nadměrným vzrůstem
- -transsexuálové
- -dávci a dárkyně gamet
- -příbuzenské páry
- -partneři léčení pro neplodnost
- -partneři s opakovanými SA v anamnéze
- -osoby s dlouhodobou expozicí zevními škodlivinami

- TĚHOTNÉ
- -s pozitivní RA (neplodnost, opakované SA, dědičná onemocnění, VVV)
- -s nepříznivou anamnézou v graviditě (nemoc, léky, záření...)
- -s patologickým biochemickým screeningem
- -s patologickým UZ vyšetřením plodu
- -starší 35 let (event.součet věku rodičů nad 70let)



# Diagnostické metody lékařské genetiky

- genealogie
- cytogenetické vyšetření (klas.karyotyp, FISH,CGH, vyšetř.X chromatinu)
- biochemické vyšetření (screening, kvalitat.testy PKU, zátěžové toleranč.testy)
- imunologické vyšetření (HLA)
- antropometrické vyšetření
- molekulární DNA analýza
- prenatální diagnostika

# Indikace prenatální diagnostiky

- zvýšené riziko VCA u plodu (vyšší věk, balanc translokace, VCA v anam. IUR plodu, posit.screening)
- vybrané DPM
- na pohlaví vázaná onemocnění
- vybrané diagnosy diagnostikované DNA analýzou
- vybrané klinicko genetické jednotky diagnostikované z krve a tkání plodu

# Metody prenatální diagnostiky

- PGD
- biochemický creening
- AMC včasná (11.-14. týden) event.CVS
- AMC klasická (16.-18.týden)
- kordocentesa (po 20.týdnu)
- UZ
- fetoskopie

# Prevence genetických patologických stavů

- **Primární prevence** (před početím)
- -plánování rodičovství
- -reprodukce v optimálním věku
- -prevence mutací
- -prekoncepční péče
- -genetická konzultace

- **Sekundární prevence (prenatální, postnatální)**
- zabránění narození postiženého plodu (genetická konzultace, prenatální diagnostika a UPT z genetické indikace)
- zabránění klinické manifestace patologického genu v preklinickém období (screening PKU, hypothyreosy)
- presymptomatický screening dědičných chorob (HCH..)
- specifická terapie (enzymy, dieta)

# Charakteristické vlastnosti multifaktoriální dědičnosti

- onemocnění s multifaktoriální (komplexní) dědičností nejsou monogenní choroby a nevyznačují se mendelovskými typy dědičnosti
- onemocnění vykazují familiární agregaci, protože příbuzní postiženého jedince pravděpodobněji než nepříbuzné osoby nesou k onemocnění predisponující alely sdílené s postiženým

- dvojice příbuzných sdílejících v příslušných lokusech genotypy predisponující ke vzniku onemocnění mohou být pro daný genotyp diskordantní (vykazují neúplnou penetranci) protože v patogenezi onemocnění hrají zásadní roli i negenetické faktory
- nemoc je častější mezi blízkými příbuznými a u vzdálenějších příbuzných se stává méně častou

# Příklady VVV a nemocí s multifaktoriální dědičností

- NTD (anencefalie, spina bifida, meningomyelokéla) 0,2-1/1000
- VCC 4-8/1000
- CLP 1/1000
- pylorostenosa
- vroz. luxace kyčlí
- DM
- ICHS, hyperlipoproteinémie



# 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

# 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)

# Účinek 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 - tj. 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 0,01 Gy

# Hypertermie

- Příčina - hyperpyrexie při infekci, (zaměstání, sauna, slunění)
- VVV- defekty neurální trubice, mikrophtalmie, hypoplasie střed. části obličeje, 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 I. 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

# X

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

# Nejčastěji zmiňované léky s teratogenním účinkem

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

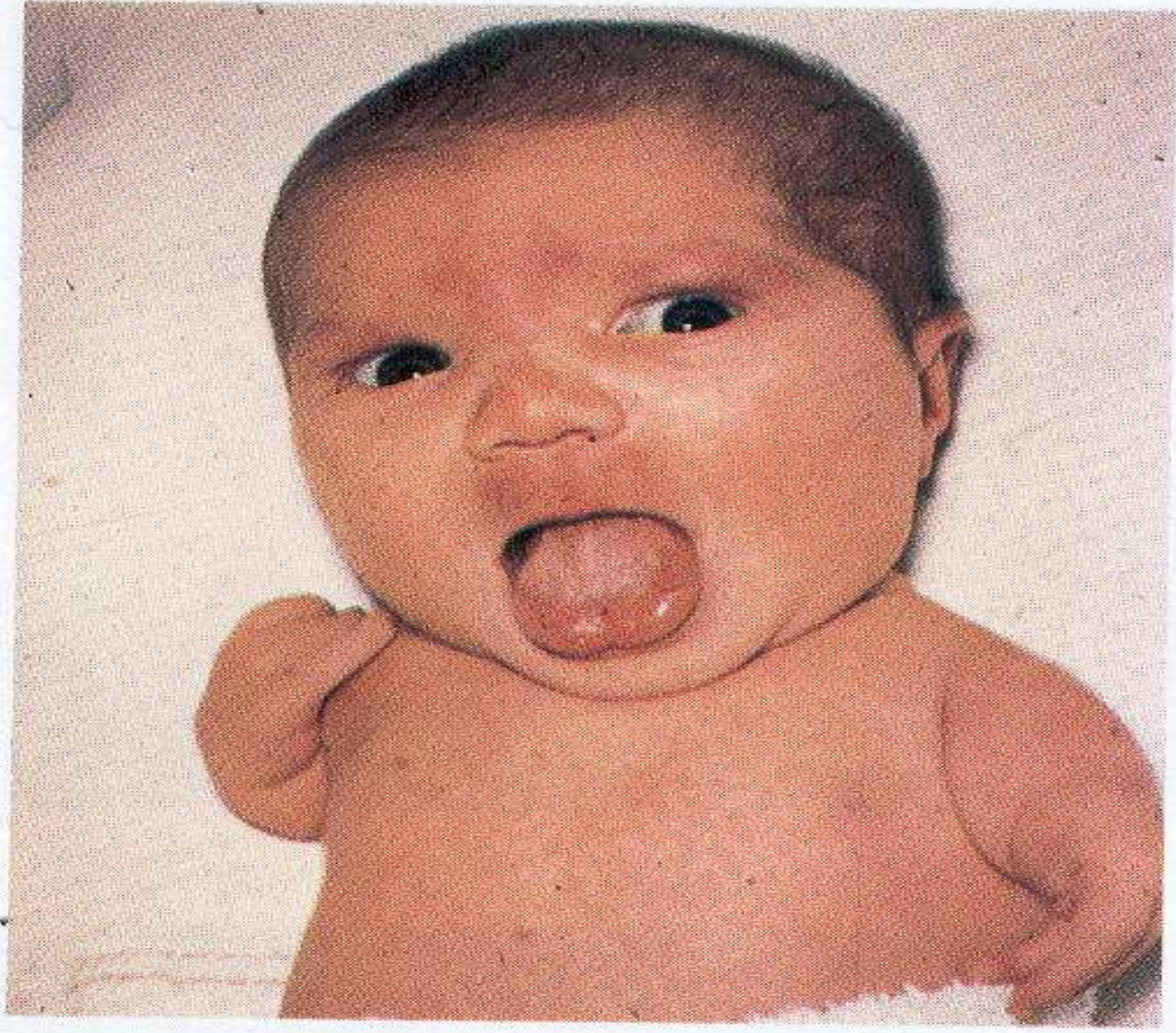
- Retinoidy
- Lithium
- Antithyreoidika
- Androgeny
- Penicilamin
- Enelapril, Captopril
- Antituberkulotika-Streptomycin



# Thalaidomid

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

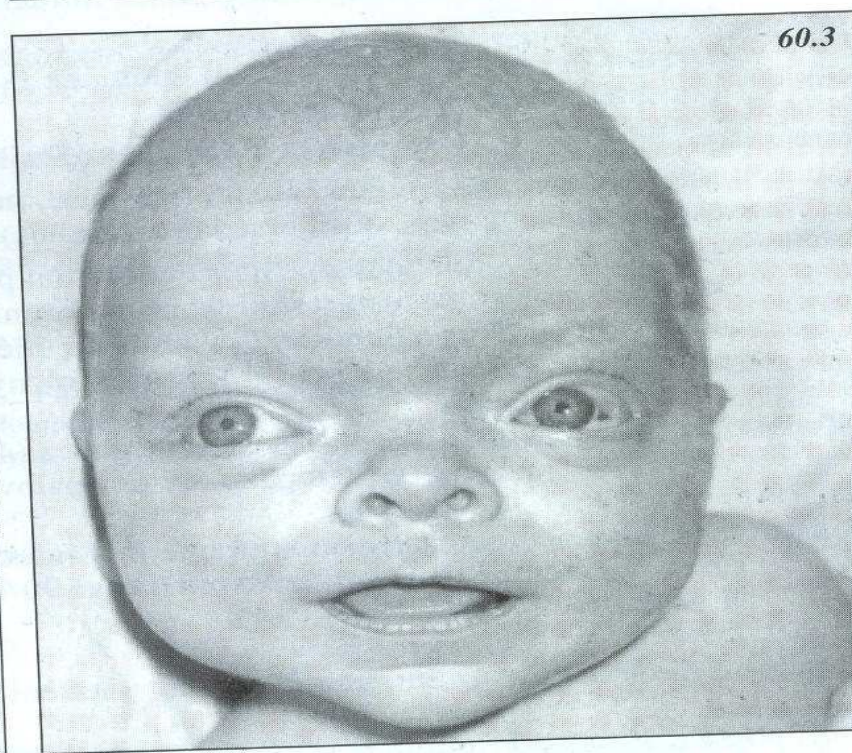
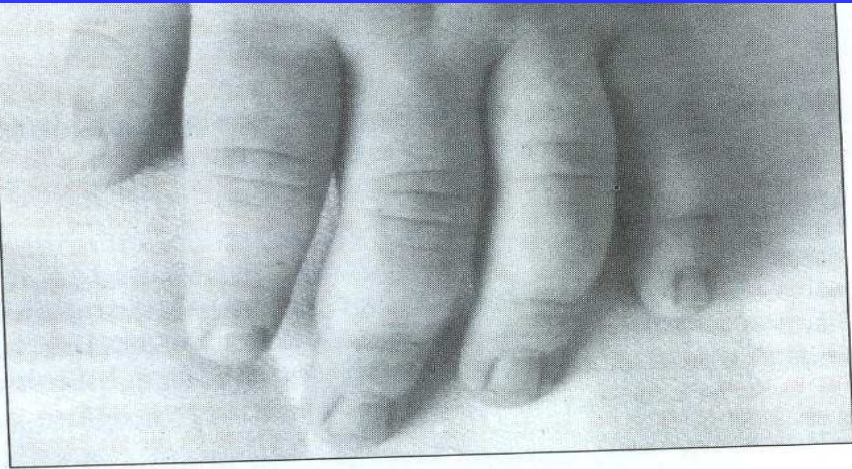
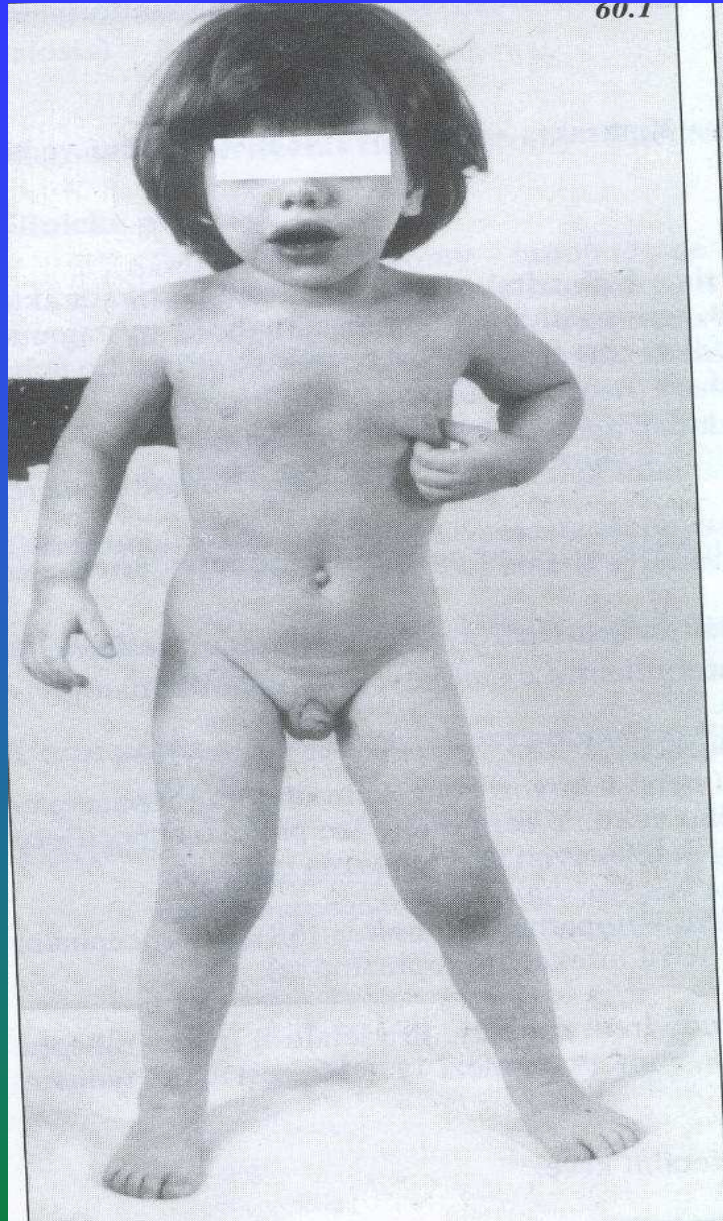
316



# Hydantoinatový syndrom

- mírná faciální stigmatisace, hypoplasie střed. 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



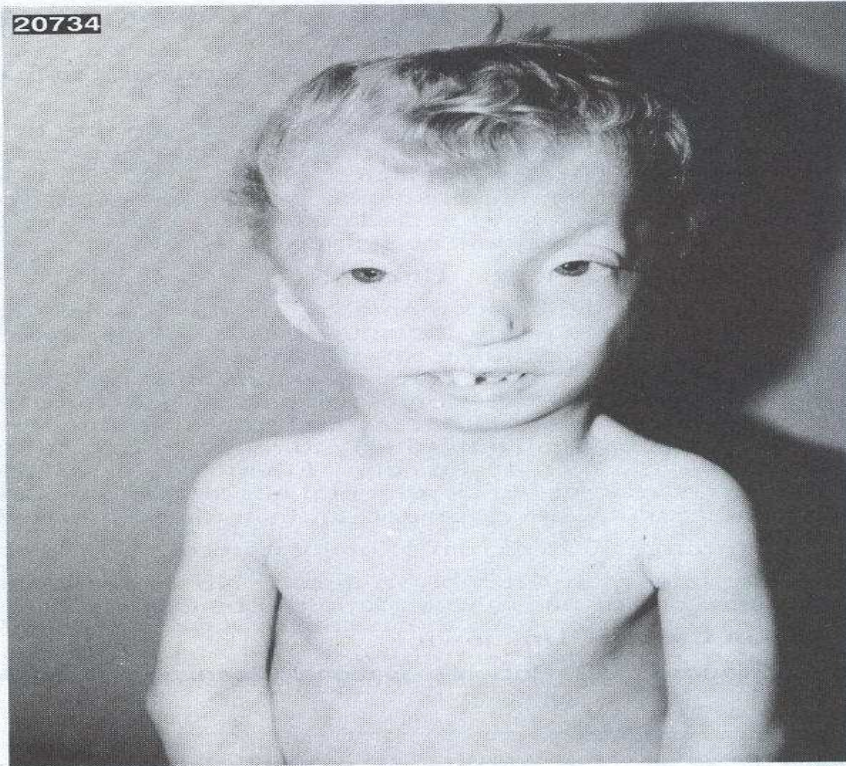


# Aminopterin a Methotrexat

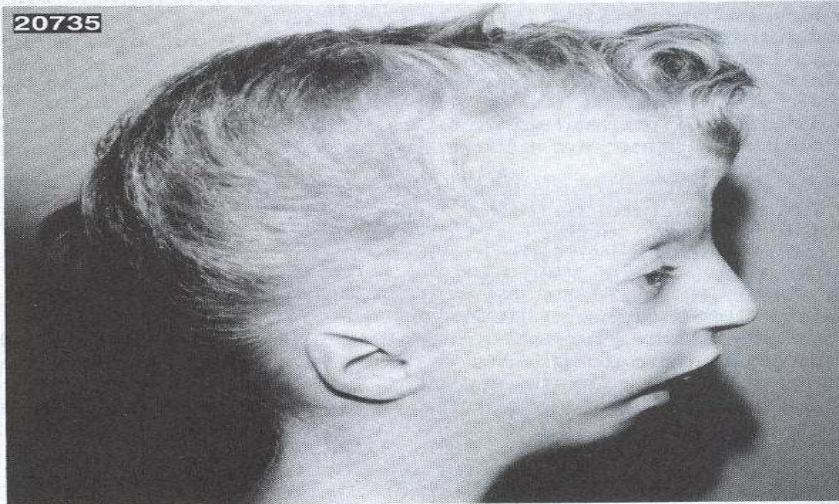
- antagonist kyseliny listové
- faciální dysmorfie, rozštěpy obličejové, malá dolní čelist, anomálie uší, hydrocefalus, růstová a mentální retardace, aborty



20734



20735

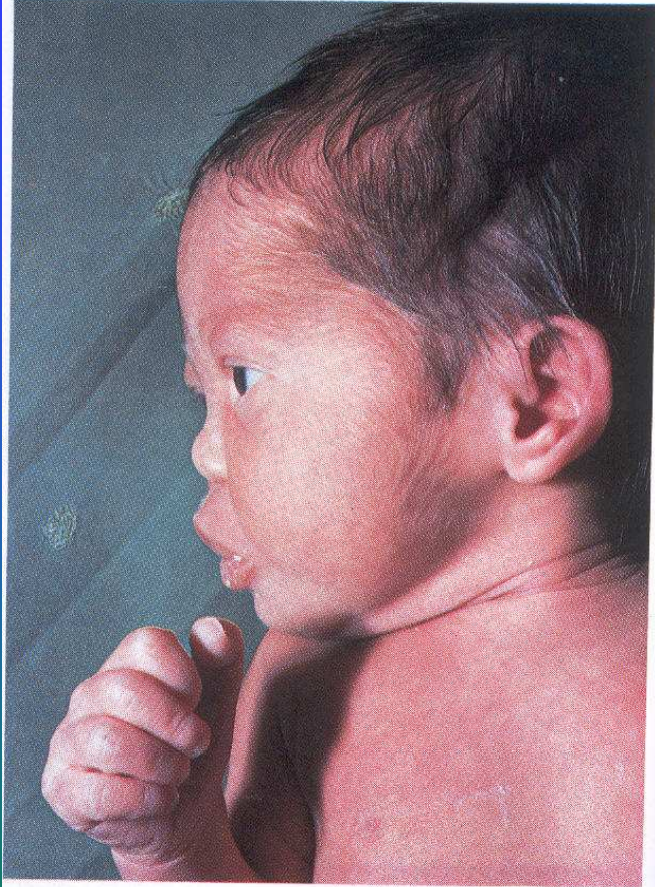


# Warfarin

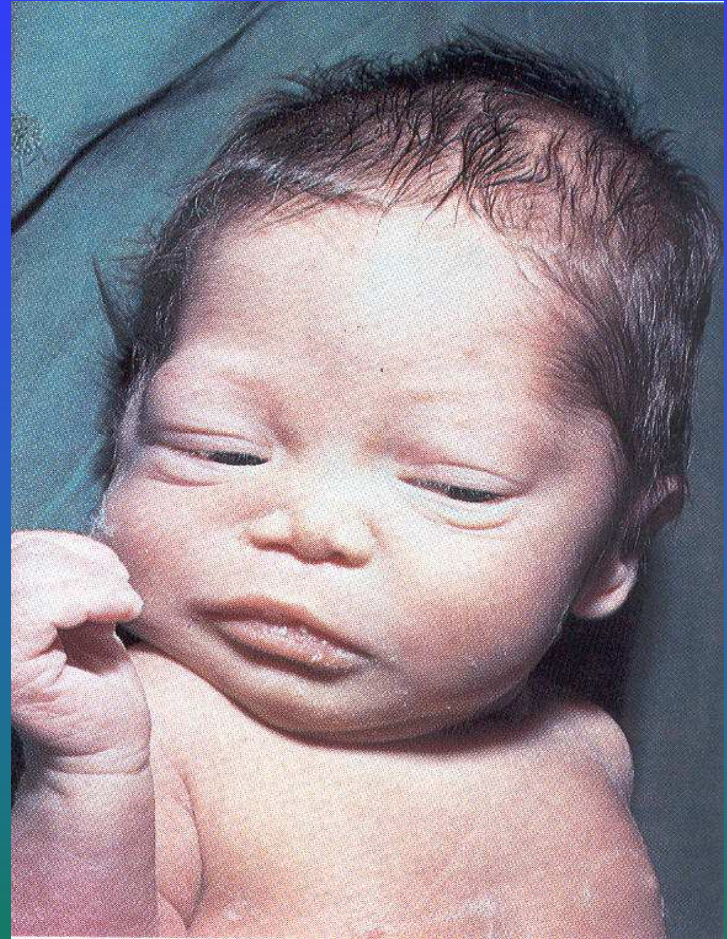
- kumarinové antikoagulans
- faciální dysmorfie - hypoplasie nosní chrupavky
- defekty CNS



317



318





# Retinoidy

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

# Infekce

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

- TORCH

# Toxoplasmosa

- chorioretinitis
- hydro nebo mikrocefalie
- intrakraniální kalcifikace, PMR
- žloutenka, hepatosplenomegalie, karditida
- prematurita
  
- posit. IgM u matky- terapie Rowamycinem
- prenatal.dg.: serologie, známky zánětu, DNA-PCR)

# Rubeola

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

# Cytomegalovirus

- IU 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

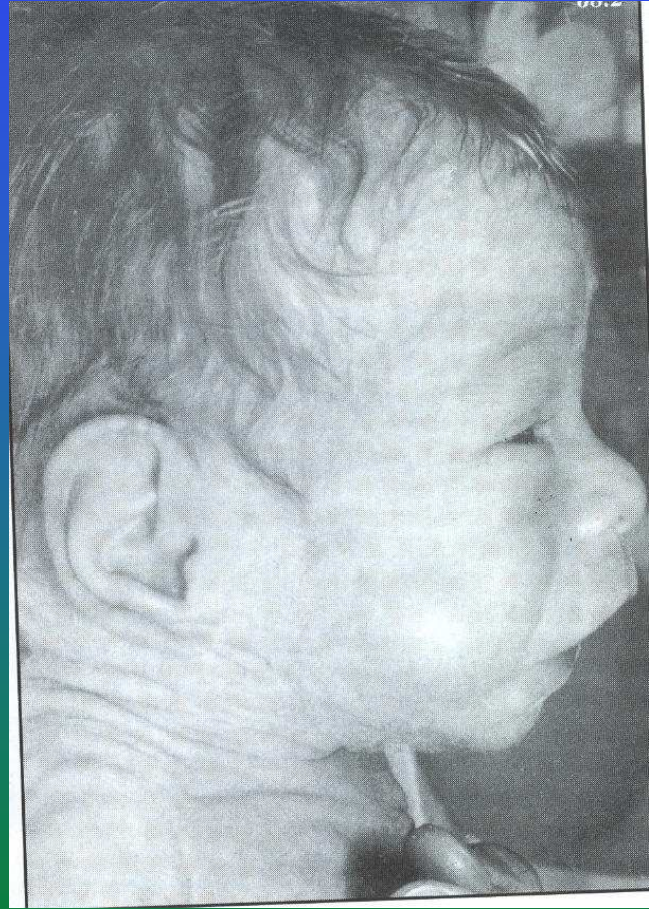
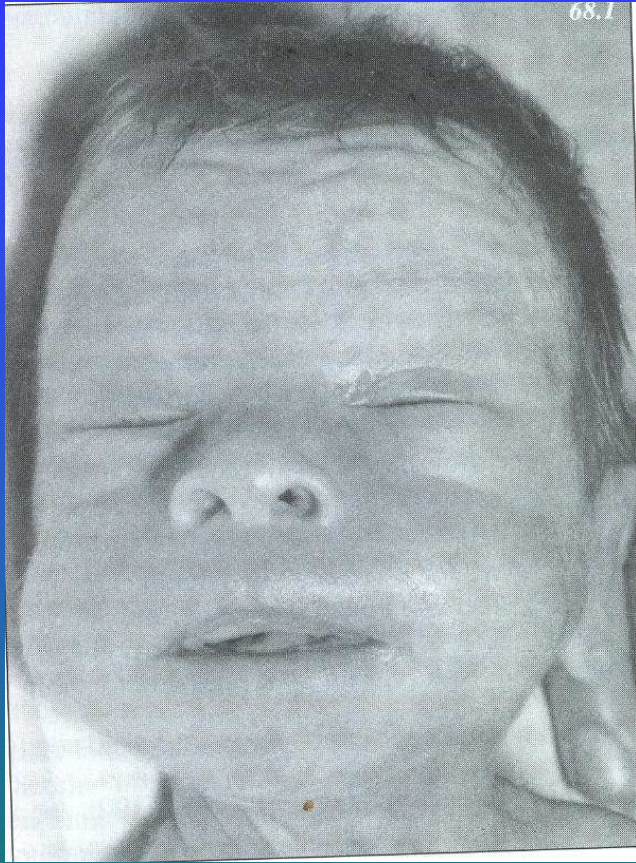
# Metabolické dysbalance

- 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 den dlouhodobě
  - spolupůsobí malnutrice matky, deficit as.folicum, horší lék. péče...





# Fenylketonurie

- nízká porodní váha, hypertonus
- mikrocefalie, PMR
- VCC
- hyperaktivita
  
- poporodní screening (frekv. 1/10000, dědičnost AR)
- pokud léčba do 3 týdnů - bez následků, jinak PMR

# Diabetes melitus

- pokud dlouhotrvající metabol. porucha , špatně kompenzovaná s vaskulár.komplikacemi
- riziko VVV pro plod 2-3x vyšší
- CNS - anencefalie, mikrocefalie
- kardiovaskulární a genitourinární VVV
- skelet - syndrom kaudální regrese
- obličej - rozštěpy, postižení oční
- prevence - prekoncepční kompenzace

# Hypothyreosa

- hrubé rysy obličeje, makroglosie, vpáčený nos
- brachycefalie
- suchá kůže, spavost, zácpa
- opožděné kostní zrání
  
- neléčená - malý vzrůst, oligofrenie, postižení sluchu, narušení kyčlí (kachní chůze)
- Hyperthyreosa - spíše riziko SA

# Genetická konzultace při farmakoterapii

- 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

# Doporučení k UPT z genetické indikace

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

# Důvody k UPT z genetické indikace

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