

# Vrozené chromosomové aberace



Renata Gaillyová  
OLG FN Brno, LF MU  
2010

# Chromozomové aberace (CHA)

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

# Typy vrozených chromosomových aberací

- Numerické
- **Strukturní**
  
- Balancované
- **Nebalancované**
  
- Autosomů
- **Gonosomů**

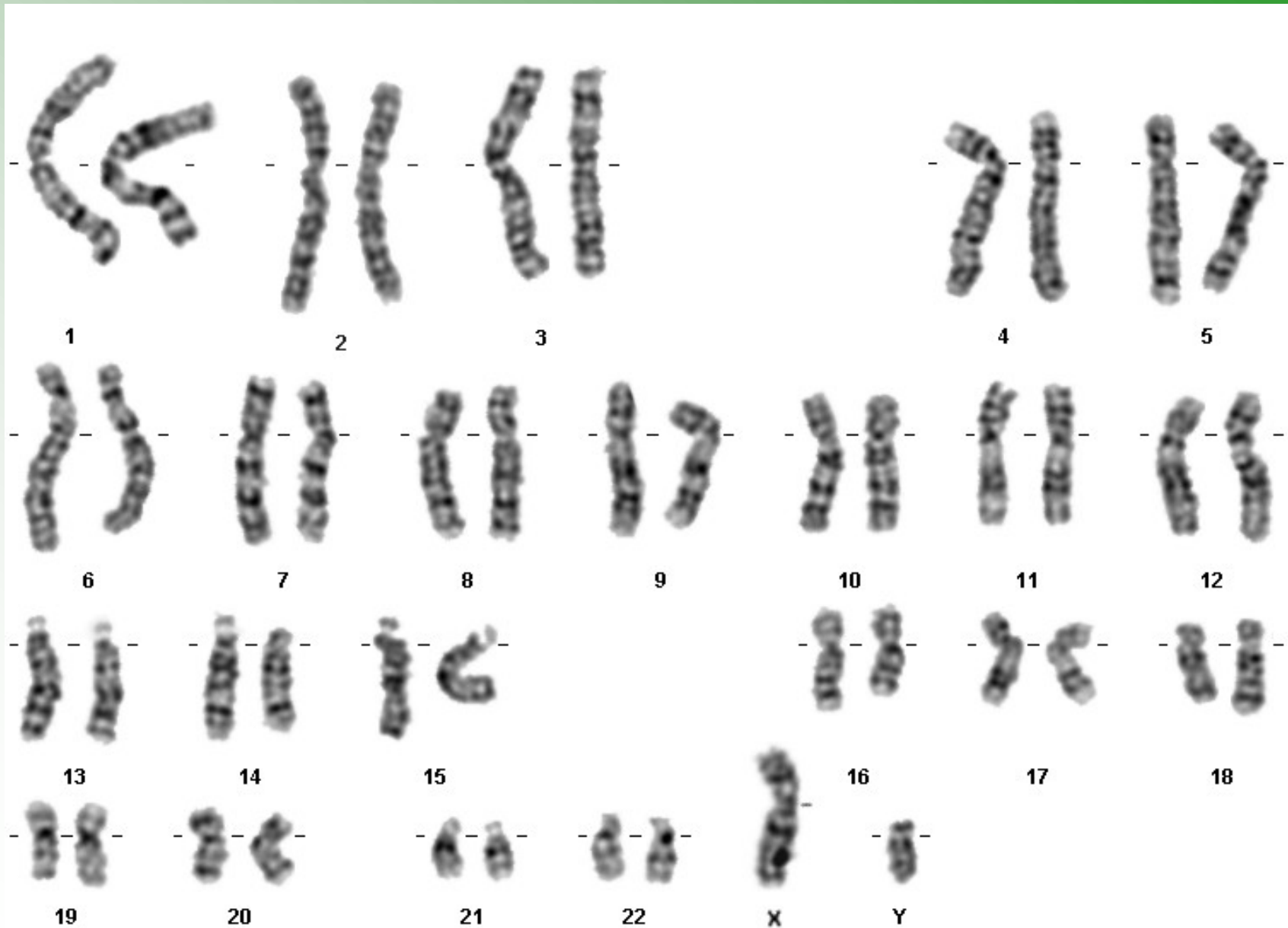
# Vznik VCA

- 20% zděděné
- 80% de novo

# Frekvence VCA

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

# Normální karyotyp - G pruhy



# Selekce anomálií - riziko SA

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

# Závislost VCA plodu na věku matky v %

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



# Možnosti cytogenetického vyšetření VCA

- Prenatální

- Postnatální

# Materiál pro cytogenetické vyšetření VCA

- buňky plodové vody
- choriové klky
- placenta
- pupečnicková krev
- tkáně potracených plodů
- PGD- buňky embrya, polové tělísko..
- periferní krev
- vzorky různých tkání (biopsie kožní, stěry bukální sliznice..)

# Nejčastější indikace k postnatálnímu stanovení karyotypu

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

# Numerické VCA

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

# Downův syndrom



# Morbus Down

- 1/800 novorozenců, 1/28 - SA,
- chlapci:dívky - 3:2
- 75% plodů s trisomií 21 se potratí
- 95%- prostá trisomie, 5% translokace
- asi 1/3 srdeční vada,
- typická vizáž obličeje, malá postava, mentální retardace, příčná dlaňová rýha, snížené svalové napětí, časté infekce, častější vznik akutní lymfatické leukemie, další vývojové vady

# 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 sy (+18)

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



# 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 + 13

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

# Jiné numerické chromosomové aberace

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

# VCA - gonosomy

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

# Turnerův syndrom

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

# Turnerův syndrom 45,X

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

# Klinefelterův syndrom

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

# Klinefelterův syndrom 47,XXY

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



# Další gonosomální aberace

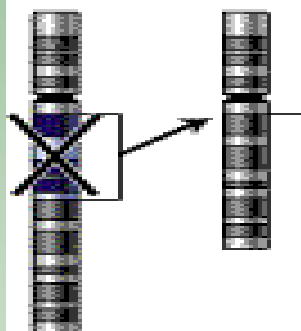
- 47,XXX - žádné klinické příznaky, event. reprodukční potíže (opakované SA)
- malé mozaiky 45,X / 47,XXX / 46,XX - častý nález u pacientek s poruchami reprodukce
- 47,XYY - vysoký vzrůst - nad 200 cm, poruchy reprodukce, agresivní chování ??? není potvrzeno
- 48,XXXX a více X - stigmata, PMR

# Strukturní aberace

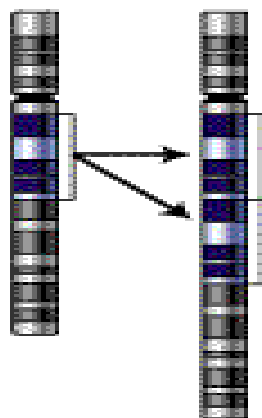
- chybění či přebývání části genetického materiálu kteréhokoli chromosomu, atypická struktura - vedle sebe se dostanou části genetického materiálu, které tam za normálních okolností nepatří - poziční efekt
- částečné-parciální delece
- parciální trisomie
- inverze, inzerce, duplikace....

# Types of mutation

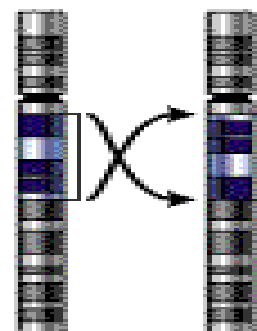
## Deletion



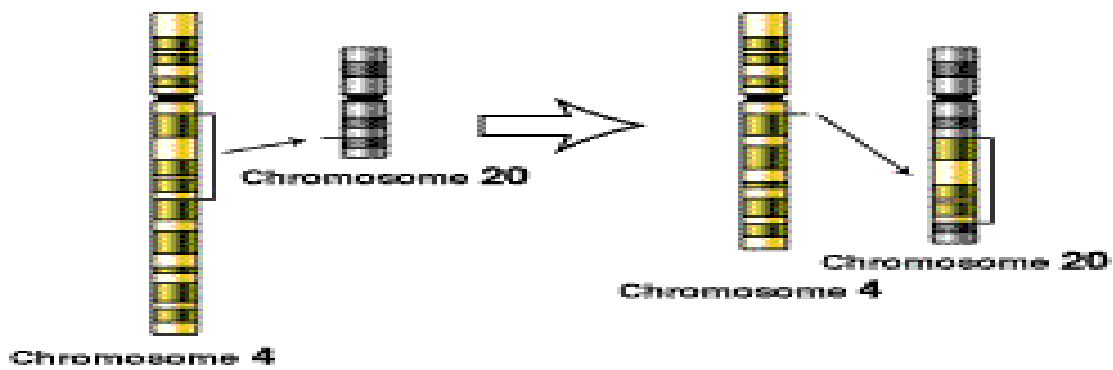
## Duplication



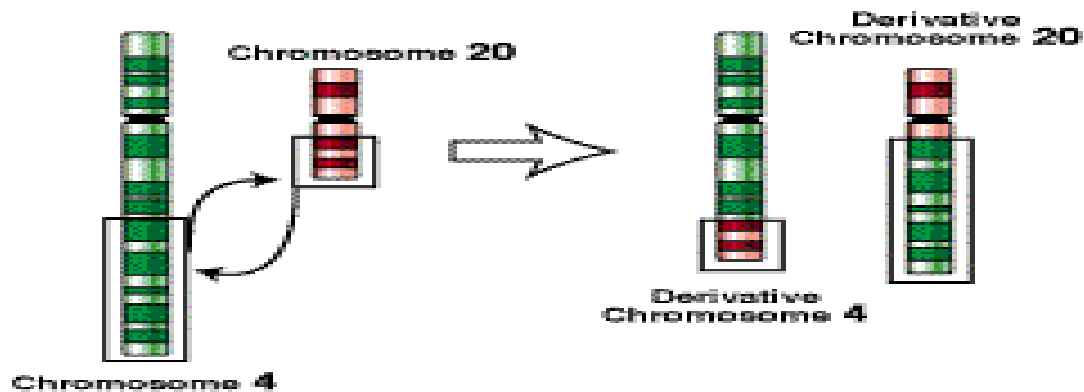
## Inversion



## Insertion



## Translocation



# Cri du chat (5p-)

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

# „Mikrocytogenetika“

# Syndrom Di George

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

# Williams - Beuren syndrom

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

# Prader-Willi syndrom

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

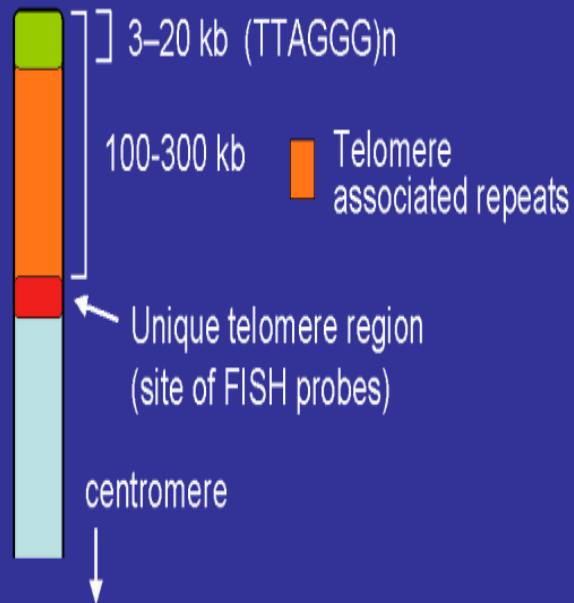


# Angelman syndrom

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

# Telomery

## The telomere



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

# Klinický význam přestaveb telomer

- aberace v této oblasti -  
příčina spontánních  
abortů, VVV a  
mentálních retardací
- **6-8 %** pacientů s  
dysmorfii a mentální  
retardací - mikródelece  
subtelomerických oblastí  
chromozomů !!!

# Prenatální diagnostika

# Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě -  
prenatální diagnostika a  
postnatální diagnostika

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 v  
závažných případech  
ukončení gravidity, u  
dalších je možno v  
předstihu plánovat  
optimální perinatální péči.**

# Prevence sekundární

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



# Doporučení Rady Evropy 1990

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

# Doporučení Rady Evropy 1990

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

# Prenatální diagnostika

- Screeningová vyšetření
- Cílená vyšetření
- Neinvazivní
- Invazivní

# Neinvazivní postupy

- UZ vyšetření
- Biochemický screening

# Prenatální screening vrozených vad a chromosomových aberací

- **Biochemický screening** I. a II. trimestru - detekce zvýšeného rizika M. Down, sy Edwards event. sy Smith- Lemli- Opitz u plodu, rozštěpu neurální trubice
- **UZ screening** I. a II. trimestru - detekce vrozených vývojových vad, srdečních vad a nepřímých známek vrozených chromosomových aberací

# Biochemický screening

- Biochemický screening I. trimestru
- v 10.-14. týdnu těhotenství (t.g.)
- Biochemický screening II. trimestru
- 16-18. týdnu těhotenství
- Vyhledávání těhotenství se zvýšeným rizikem **Downova syndromu**, Edwardsova syndromu, rozštěpu neurální trubice nebo Smith-Lemli-Opitzova syndromu u plodu
- **Vyšetření dobrovolné**
- **Doporučení všem těhotným**
- **Hodnotí specialista**

# M. Down - prenat. dg.

- I. trimestr - PAPP-A, free beta hCG
- II. trimestr - AFP, uE3, hCG
- Počítačový výsledek ind. rizika je základem hodnocení
- UZ - Nuchální Translucence, Nose Bone, průtoky, vrozená srdeční vada
- Integrovaný screening I. a II. trimestr

# M. Down - pozitivní prenatální biochemický screening

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



# Ultrazvukový screening

- **UZ screening I. trimestru v 10-13.t.g.**  
(počet plodů, velikost, projasnění na krčku plodu, přítomnost nosní kůstky - riziko Downova syndromu)
- **UZ screening II. trimestru ve 20 t.g.**  
(detekce poznatelných vrozených vývojových vad a nepřímých známek vrozených chromosomových aberací u plodu - hypotrofie, ...)

# UZ -prenatální kardiologie ve 21.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
- Poznání srdeční vady u plodu umožňuje dle závažnosti modifikovat další postup (ukončení těhotenství, léčba plodu, sledování a porod na specializovaném pracovišti)

# Závislost na věku matky

<u>Věk matky</u>	<u>riziko M. Down v %</u>
• 20-24	pod 0,1
• 35	0,4
• 40	1,3
• 45	4,4
• 47	7,0

# 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

# Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika

- Vyšetření karyotypu plodu
- Vyšetření vrozených vad ultrazvukem
  
- **Cíleně:**
- Vyšetření mikrotelecií
- DNA analýza monogenně podmíněných onemocnění

# Invazivní postupy

- **CVS** - odběr choriových klků - od 11.t.g.
- **AMC** - odběr plodové vody, amniocentesa obvykle mezi 15-18.t.g.
- **Kordocentesa** - odběr fetální krve z pupečníku - po 20.t.g.
- Placentocenteza

# Odběr plodové vody

# Indikace k invazivní prenatální dg.

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



# Prenatální QF PCR - 24 hodin

- Vyšetření nejčastějších početních změn chromosomů 13, 18, 21, X a Y

# Předčasné ukončení těhotenství

- Do 12. týdne těhotenství
- Do 24. týdne těhotenství
- Po 24. týdnu gravidity
- Informovaný souhlas rodiny!

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

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

**Vyhláška MZd 75/86**

# Paragraf 2

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

# Genetická indikace k UUT

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

# Preimplantační diagnostika

- Preimplantační screening - nejčastějších aneuploidie
- Preimplantační dg. vrozených chromosomových aberací např. u nositelů balancovaných translokací
- DNA analýza monogenních onemocnění

# Preimplantační genetická diagnostika PGD

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

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

- **PG Diagnostika** - vyšetření u párů s vysokým genetickým rizikem onemocnění u plodu - nositelé translokací nebo vlohy pro monogenně dědičné onemocnění
- **PG Screening** - screening nejčastějších aneuploidií, riziko je zvýšené vzhledem k věku nebo nepříznivé reprodukční anamnese



# Preimplantační genetický screening nejčastějších aneuploidií

## Nejčastěji vyšetřované chromosomy

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

# Výhody PGD

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

# Nevýhody PGD

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

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

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

# Prenatální terapie - pokud je možná

- Rh inkompatibilita - kontroly KO, transfuse
- Kortikoidy u congenitální adrenální hyperplasie
- Fetální terapie vývojových vad - urogenitálního traktu, srdeční vady...

# Postnatální screening

- **Od 10/2009**
- 10 metabolických poruch (PKU, HPA...)
- Kongenitální hypothyreosa,
- CAH
- CF
- luxace kyčelních kloubů, kong. katarakta

# Postnatální péče a terapie

- Časná diagnostika
- Dispenzarizace
- Specializovaná péče
- Genetické poradenství

# Problémy - Konflikty

- prenatalní diagnostika neodhalí veškerá onemocnění
- „dokonalé dítě“
- „kosmetické“ problémy
- vyloučení závažného postižení se zvýšeným rizikem pomocí cílené prenatalní diagnostiky nevyloučí narození dítěte s jinou závažnou **nemocí**



# Etické a právní aspekty prenatální diagnostiky

- vyšetření dobrovolné
- vždy dle přání rodiny
- dle platných zákonů
- genetické poradenství
- nedirektivní přístup
- snaha o maximální informovanost rodiny

**Maximální podpora rodinám,  
bez ohledu na jejich rozhodování.**