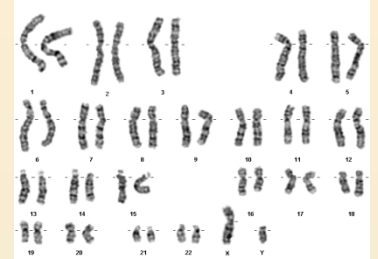


**Multifaktoriální -polygenní
dědičnost
Komplexní choroby
Teratogeny**

**Renata Gaillyová
2011**

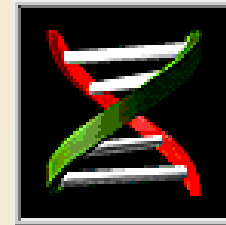
Genetická onemocnění



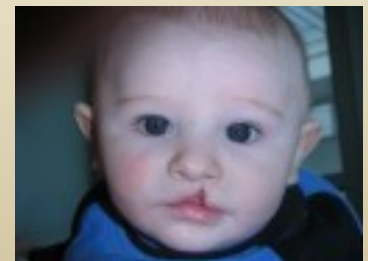
- Vrozené chromosomové aberace

- Monogenně podmíněné nemoci

- Mitochondriální choroby



- Polygenně a multifaktoriálně dědičná onemocnění - onemocnění s komplexní dědičností



GENOM X GENOTYP

Genom u jedinců stejného druhu je stejný
Genotypy jedinců stejného druhu mohou být rozdílné

Charakteristika

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

Charakteristika

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

Vrozené vývojové vady a nemoci s multifaktoriální dědičností

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

Genetické poradenství v rodech s multifaktoriálním onemocněním

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

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

Vrozené vykloubení kyčlí

- Genetická dispozice pro zvýšenou laxicitu kloubní i pro tvar acetabula (kloubu)
- Tato VVV je 3x častější u dívek
- Všeobecná incidence asi 5 na 1000 narozených
- Nutno vyloučit generalizovaná onemocnění kostí a pojivové tkáně a nervosvalová onemocnění, kdy pacienti často mívají vrozené vykloubení kyčelních kloubů

Vrozené vykloubení kyčlí

Riziko opakování

podle Wynne-Davis, 1985, J Med Genet 2, 227-32, J.P.Harper

| Postižený | Osoba v riziku | Riziko obecné | Riziko pro chlapce | Riziko pro dívky |
|---------------------|----------------|---------------|--------------------|------------------|
| Jeden sourozenec | sourozenec | 6 % | 1% | 11% |
| Jeden rodič | potomek | 12% | 6% | 17% |
| Rodič a sourozenec | další potomek | 36% | | |
| Příbuzný II. stupně | synovec, neteř | 1% | | |

Vrozené srdeční vady (VCC)

- Výskyt asi 1% živě narozených dětí
- více než 90% nemá objasněnou etiologii
- 3% představují VCC u vrozených chromosomálních aberací

VCC - riziko opakování

| <u>Postižený</u> | <u>riziko</u> |
|--------------------|---------------|
| • Populační riziko | 0,5-1% |
| • sourozenec | 2-3% |
| • příbuzný II. st. | 1-2% |
| • otec | 2-3% |
| • matka | 5% |
| • 2 sourozenci | 10% |

VCC - empirická rizika

| <u>Vada</u> | <u>sourozenec</u> | <u>otec</u> | <u>matka</u> |
|-------------|-------------------|-------------|--------------|
| DKS | 3% | 2,5% | 9,5% |
| DSS | 2,5 | 1,5 | 6 |
| DAP | 3 | 2 | 4 |
| TOF | 2,5 | 1,5 | 2,5 |
| A-V | 2,5 | 1 | 14 |

DKS - defekt komorového septa, DSS - defekt síňového septa, DAP - persistující dučej, TOF - Falottova tetralogie, A-V - atrioventrikulární kanál)

VCC - syndromy

- Holt Oram - AD
- Ellis van Creveld - AR
- Noonan sy - AD variabilně
- Marfan sy - AD
- Williams sy - AD variabilně
- Tuberosní sklerosa - AD

VCC - syndromy

- Vater asociace - zevní vlivy
- Charge asociace - zevní vlivy
- Di George sy - mikrodelece 22q11 a jiné (FISH, MLPA)

Multifaktoriální dědičnost

Rozštěpy rtu a patra

vrozená vývojová vada, kterou dnes již nemusíte (na první pohled) vidět

Pohled genetika

Rozštěpy rtu a patra

- Populační frekvence CL 1/500-1/1000
- Většinou multifaktoriálně dědičná vývojová vada (polygenní dědičnost, onemocnění s komplexní dědičností)
- Existuje více než 200 syndromů, u kterých může být jedním z příznaků rozštěp rtu a/nebo patra
- Vrozené chromosomové aberace - především trisomie +13 event. +18, mikroleční syndromy
- Genetické syndromy asociované s CL/CP/CLP (van der Woude sy, EEC sy, Pierre Robin sequence...)

Rozštěpy rtu a patra

- Většinou multifaktoriální dědičnost - emp. riziko dle závažnosti, počtu postižených v rodině, pohlaví nemocného většinou mezi 2-15%
- Součást monogenně dědičného syndromu - riziko opakování 25-50%
- Nutno vždy vyloučení chromosomální aberace.

Rozštěpy rtu a patra

- Na vzniku rozštěpů se podílejí vždy faktory zevní, vnitřní a jejich kombinace. Vnitřní genetická zátěž se přitom podílí na vzniku obličejového rozštěpu jen u 20 % dětí, u dalších asi 20 % jedinců se vada projeví při skryté vrozené zátěži (**genetická predispozice**) působením silného zevního faktoru.
- Více než polovina vývojových vad tedy vzniká působením zevních činitelů jako nová mutace.

Rozštěpy rtu a patra

Zevní vlivy:

- poruchy ve výživě plodu (oslabená děloha, vícečetné těhotenství ...)
- toxické vlivy na plod (chemikálie, viry, alkohol, vysoká teplota ...)
- choroby matky (avitaminóza, gestóza, gynekologická onemocnění ...)
- vlivy nervové (psychické otřesy matky, vyšší věk ...)

Primární prevence

- Je prokázán ochranný vliv většiny vitamínů v těhotenství.
- Na druhé straně již léčebná dávka vitamínu A nebo D může být teratogenní.
- Nedostatek některých stopových prvků, např. zinku nebo hořčíku, může být příčinou vrozené vady.
- **Prevence**
- Užívání vyváženého množství vitamínů a stopových prvků oběma partnery nejméně 3 měsíce před oplodněním.
- U ženy užívání speciálně upravených vitamínů pro těhotné a kyselinu listovou v prvních 3 měsících gravidity.

Plánované rodičovství

Primární prevence

- Plánované rodičovství
 - Chránit před škodlivinami
 - Úprava životosprávy, vitamíny
 - Kyselina listová (3-6 měsíců před otěhotněním a do 12. týdne těhotenství)
 - Denní dávka asi 800 mg
- Z dlouhodobého sledování výskytu rozštěpů je v průměru jejich počet stále stejný i v nejvyspělejších zemích světa, kde jsou vynakládány prostředky na prevenci. Jen o málo vyšší je v rozvojových zemích bez prevence. Z dlouhodobého sledování (od poloviny 20. století) je po celém světě průměrný počet nových dětí s rozštěpem obličeje stále stejný.

Obecné genetické riziko

- Pro každé počaté dítě platí obecné genetické riziko 3-5%, že se může narodit s nějakou vrozenou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí.

Sekundární prevence Prenatální diagnostika

- UZ vyšetření - pouze pro rozštěpy rtu (není 100% spolehlivá)
- Informace pro rodiče
- Upřesnění rizika - vyloučení kombinace se známými závažnými chorobami spojenými s rozštěpem rtu event. patra
- Plánování dalšího postupu - konzultace možnostech

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

- Konzultace odborníků, kteří budou nadále pečovat o těhotnou ženu - UZ specialisté, genetik, gynekolog, porodník, psychologická podpora..
- Stanovení co nejpřesnější diagnózy - 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....

Prenatální období

- Zlepšená diagnostika vrozených vývojových vad
- UZ od 16. týdne
- 3D rekonstrukce

Neonatální rekonstrukce rozštěpu rtu

Rozštěpy rtu (CL) a patra (CP) genetická rizika

| <u>Vztah k nemocnému</u> | <u>CLP</u> | <u>CP</u> |
|-------------------------------|------------|-----------|
| sourozenec - obecné riziko | 4% | 1,8% |
| sourozenec - izolovaný výskyt | 2.2% | |
| 2 sourozenci | 10% | 8% |
| sourozenec a rodič | 10% | |
| dítě | 4,3% | 3% |
| příbuzný 2. stupně | 0,6% | |

Patau syndrom 47,XY,+13



Patau syndrom, 47,XX(XY),+13

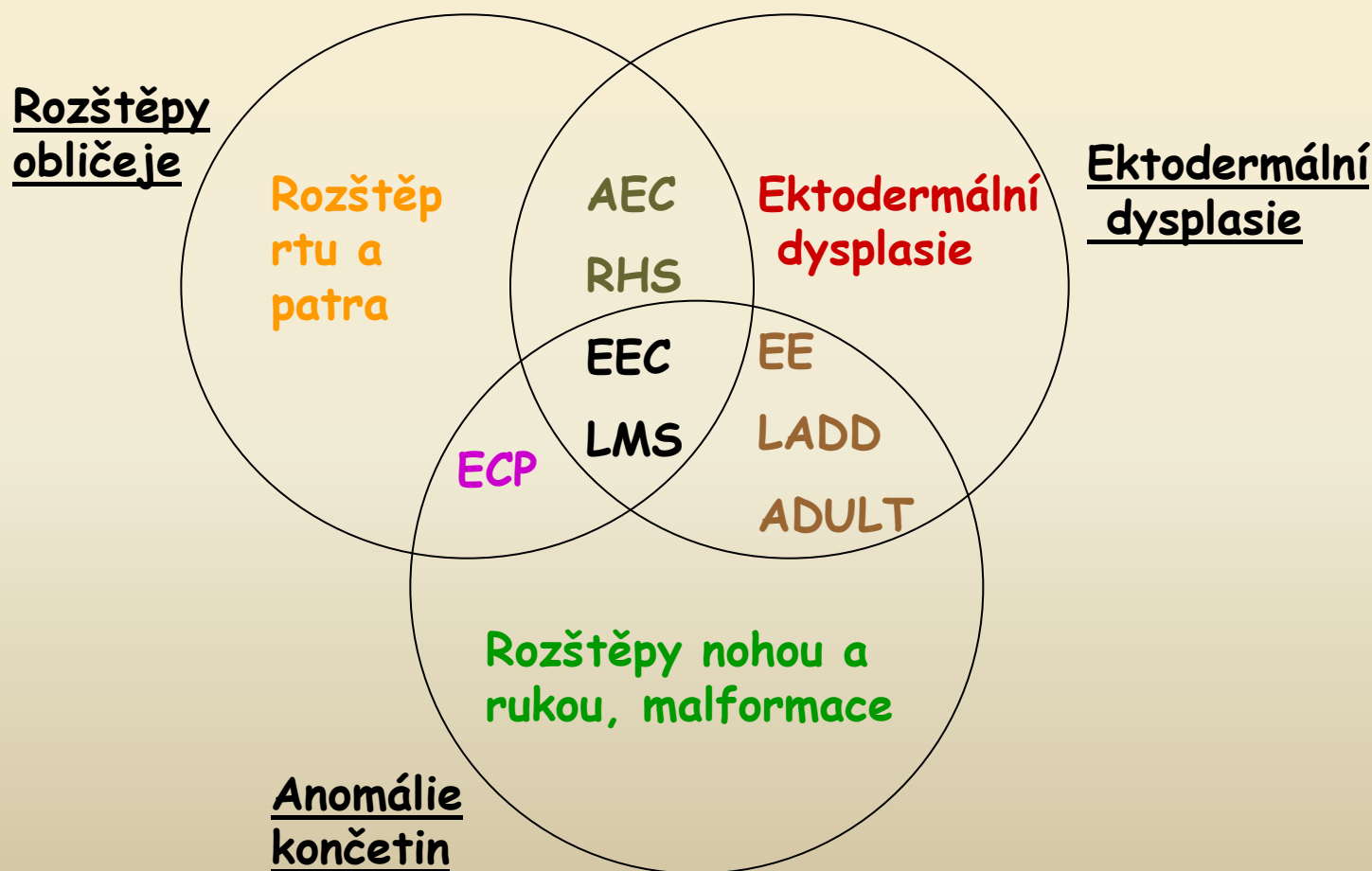
- **oboustranný rozštěp rtu a patra**
- kožní defekty ve vlasaté části hlavy
- vrozené vady mozku (holoprosencephalie)
- micro-anophthalmia
- hexadactilie
- VCC a jiné

Syndrom Di George

- Velo - Kardio- Faciální syndrom
- CATCH 22
- Vrozené srdeční vady typické (konotrunkální vady)
- **Faciální dysmorfie - rozštěpy měkkého patra**
- Hypoplasie - aplasie thymu event. příštítných tělísek, imunodefekty, hypoparathyreoidismus

Ectodermal dysplasia syndromes

EEC syndrome ADULT: acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth syndrome, AEC: Hay Wells syndrome, LMS: Limb-mammary syndrome, RHS: Rapp-Hodgkin syndrome, EEC: Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia and Cleft lip/palate syndrome, LADD: Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital Syndrome, ECP: Ectrodactyly-cleft palate syndrome. [fig.: Dr. H. van Bokhoven]



EEC syndrome

- ECTRODACTYLY, ECTODERMAL DYSPLASIA, AND CLEFT LIP/PALATE SYNDROME 1; EEC1
- AD dědičnost, vzácný syndrom
- Gene map locus: 7q11.2-q21.3
- Geneticky heterogenní skupina
- Popsány dva lokusy- EEC1 a EEC3
- Většina případů se zdá, že má vztah k mutacím v genu TP63

Van der Woude syndrom

- Autosomálně dominantně dědičný syndrom
- Frekvence 1/100 000-200 000 lidí (tj. asi 1-2% pacientů s rozštěpem rtu a patra)
- Orofaciální abnormalita způsobená poruchou fúze patra a rtu v období 30.-50. dne po koncepci
- Většina případů se vztahuje k delecii v oblasti 1q32-41, druhý popisovaný lokus je 1p34, byly detekovány mutace v genu pro interferon-regulační faktor 6 (IRF-6)

Van der Woude syndrom

- Variabilní projev
- Asi 25% asymptomatických jedinců nebo pacientů s minimálním projevem nemoci
- Ostatní pacienti mají plný projev
- Hypodontie popisována u 10-81% pacientů (nejčastěji horní a/nebo dolní druhé premoláry)
- Projevy
- Důlky na dolním rtu
- Rozštěp rtu
- Rozštěp patra
- Rozštěp uvuly
- Hypodontie - chybění zubů

Sekvence Pierre Robin

- Glosoptosis - vzadu posazený kořen jazyka
- Micrognathia - malá dolní čelist
- **Rozštěp patra**
- Poruchy krmění u novorozenců
- Obstrukce horních dýchacích cest
- Dechová tíseň u novorozenců
- Cor pulmonale

- Dědičnost - Autosomálně recesivní a X-vázané formy
- Asociace s trisomií 18 a dalšími syndromy
- Incidence 1/8500 až 1/30 000

AEC syndrom

Ankyloblepharon, ectodermal dysplasie, cleft lip/palate

- Autosomálně dominantní dědičnost
- Eroze ve vlasaté části hlavy, hypoplasie mandibuly, převodní porucha sluchu, atypický tvar ušních boltců, ankyloblepharon, atresie slzných cest, sporé obočí, řasy, rozštěp patra, rtu, anomálie dentice, srdeční vady, syndaktile 2-3 prstu DKK, zarudnutí jemné kůže, hyperkeratosis, hyperpigmentace, částečná anhidrosa - hypohydrotická ektodermální dysplasie, dystrofické nehty, jemné sporé ochlupení a vlasy, normální inteligence.

Genetické poradenství

Lékařská genetika

- Interdisciplinární spolupráce
- Preventivní medicína
- Nedirektivní přístup
- Maximální množství informací rodině/pacientovi
- Informovaný souhlas rodiny-pacienta
- Vyšetřovací postup volí rodina/pacient

Specializované týmy

Centra pro vzácná onemocnění

- Specializované týmy mají za cíl zlepšit diagnostiku, léčebnou péči a informovanost o těchto nemocech, pacientech a jejich rodinách a napomoci ke snadnějšímu přístupu k erudovanému týmu odborníků - lékařů, sociálních pracovníků, speciálních pedagogů a dalších.

Svépomocné organizace

- Organizace obvykle zaměřené na jednu chorobu nebo skupinu onemocnění s podobnými příznaky mohou významně pomáhat lidem, kteří mají zájem sdílet své zkušenosti s někým, kdo má stejné problémy, předávají vzácné informace (novým pacientům, ale i lékařům a dalším profesionálům), sledují novinky v léčbě a prevenci, podporují výzkum...

