

Achondroplazie

Lenka Daňhelová, Radka Janoušová,
Kateřina Mrůzková, Jan Králik, Adéla
Kuklová

Klinický popis

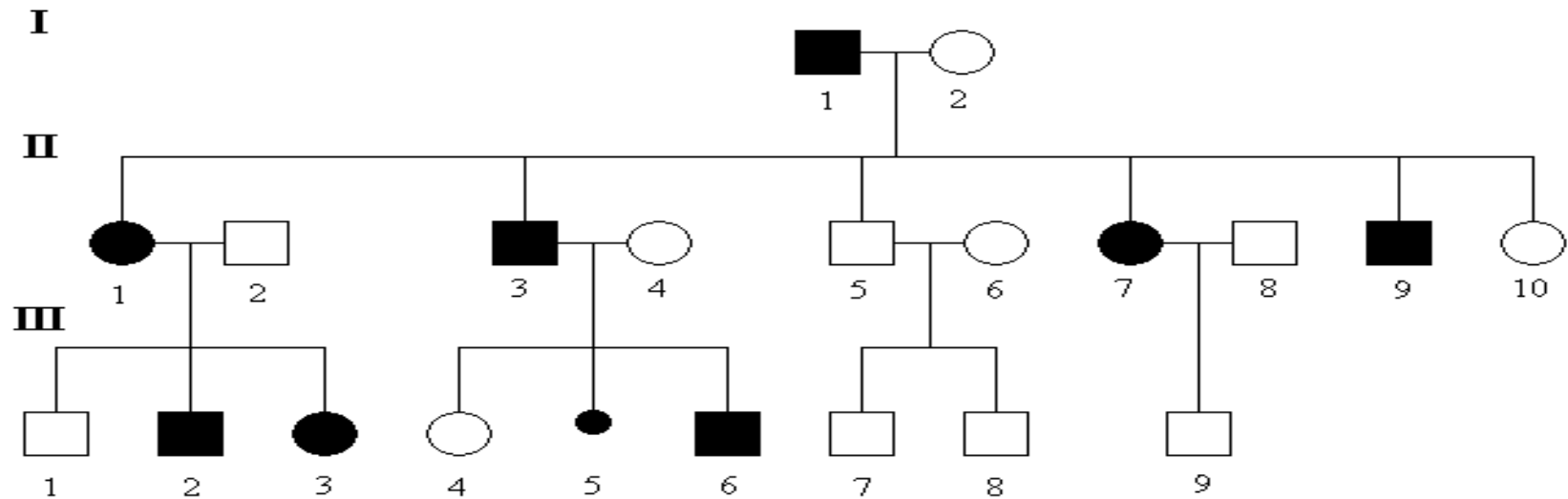
- Porucha enchondrální osifikace kostí – postih růstu dlouhých kostí
- Disproporcionální růst (trup normální, končetiny krátké – mikromelie)
- Brachycefalická lebka, rozšířená, široce vystouplé čelo, nadočnicové oblouky a mandibula, deprese kořenu nosu
- Hyperlordóza páteře (předchází thorakolumbální hyperkyfóza)
- Často nadprůměrný intelekt

Výskyt onemocnění v populaci

- Incidence : 1: 15000 a 40000 živě narozených, všechny rasy
- 80 – 90% mutací vzniká *de novo*
- *De novo* mutace se vyskytují výhradně v zárodečné linii otců (rizikový faktor věk otce nad 36 let)

Genetická příčina

- AD dědičné onemocnění
- Homozygoti se rodí mrtví
- Porucha na 4. chromosomu – gen pro FGFR3 – monogenní onemocnění-



Gen FGFR3

- Achondroplazii způsobují bodové mutace, které se nacházejí v transmembránové doméně genu pro receptor vazivového růstového faktoru
- mutace v genu FGFR3: c.1138G>A p.(Gly380Arg) v 98% případů, nebo c.1138G>C p.(Gly380Arg) v 1% případů
- Obě bodové mutace způsobují záměnu aminokyseliny glycinu za arginin v pozici 380 (G380R)
- konstitutivní aktivace FGFR3 genu nepatříčně inhibuje proliferaci chondrocytů v růstové ploténce a diferenciaci progenitorových buněk kosti

Léčba - symptomatická

- Ovlivňují se komplikace onemocnění
 - léčba infekcí dýchacích cest, úzké dýchací cesty - adenotonsilektomie až tracheostomie
 - Hydrocephalus - ventriculoperitoneální shunt
 - Léčba thorakolumbální hyperkyfózy korzetem, v dospělosti léčba spinální stenózy
 - Neurochirurgické rozšíření foramen magnum při kranio-cervikální stenóze páteře (riziko syndromu spánkové apnoe, náhlé smrti)
- Chirurgicky prolongační osteotomie (od 6 let)
- Terapie STH – účinek variabilní
- Psychosociální pomoc, Rehabilitace na motorický vývoj

Prenatální vyšetření

- Neinvazivní: USG – po 24. gestačním týdnu
- Invazivní:
 - Amniocentéza (15. až 16. týden)
 - Biopsie choriových klků (10. až 12. týden)

DNA diagnostika – PCR, Sangerovo sekvenování exonu 10 FGFR3 genu – záměna 1 nukleotidu (guaninu 1138) .

Postnatální vyšetření

- RTG snímek skeletu
 - typické znaky: rizomélie, trojzubcové uspořádání prstů, kaudální zúžení interpedikulární vzdálenosti mezi obratlovými oblouky, malé lopaty kosti kyčelní tvaru sloních uší, zúžení sakroischiadické incizury
- DNA diagnostika pro potvrzení diagnózy
 - diagnostický test u dítěte s disproporčním malým vzrůstem k potvrzení diagnózy
 - diagnostický test u dospělého s disproporčním malým vzrůstem k potvrzení diagnózy, před plánovaným prenatálním vyšetřením

Preventivní opatření – vyšetření ke snížení opakování onemocnění v rodině (prenat. i před těh.)

Před těhotenstvím:

- RA
- OA – věk otce
- molekulárně genetické testování (FGFR3 gen)

Prenatálně:

- **low-risk pregnancy** (rodiče zdraví)
 - ultrazvuk
 - amniocentéza
 - vyšetření fetální DNA z krve matky
- **high-risk pregnancy** (alespoň 1 rodič trpí achondroplazií)
 - odběr choriových klků (10.-12. tt.)
 - amniocentéza (15.-18. tt.)
 - *PGD (Preimplantační genetická diagnostika)*

Etické a právní aspekty vyplývající z gen. vyšetření onemocnění

- PGD (preimplantační genetická diagnostika)
 - výběr zdravého embrya
- Lékařské tajemství
- Vysoké procento mutací de novo
- Právo nenarozeného dítěte na život proti právu rodičů odmítnout narození postiženého dítěte, umělé ukončení těhotenství

Zdroje

- Nussbaum, Mc Illnes, :Thompson & Thompson: Klinická genetika, 2004
- Vojtíšková M.: Klinická molekulární genetika, IDVPZ Brno, 1999
- <http://www.fnbrno.cz/detska-nemocnice/oddeleni-lekarske-genetiky/novinky-genetickych-vysetreni/t4572>