

Lékařská genetika

Genetické poradenství

Vzácná onemocnění

Primární a sekundární genetická prevence

Prenatální genetická vyšetření

Neinvazivní a invazivní metody prenatální diagnostiky

Asistovaná reprodukce, její metody a úloha genetiky při IVF

Preimplantační genetická diagnostika

Novorozenecký screening

Možnosti genetických vyšetření

Renata Gaillyová

2020

Komentované podklady

Lékařská genetika je široce interdisciplinární obor preventivní medicíny.

Lékařská genetika se podílí na včasné diagnostice, léčení a prevenci geneticky podmíněných onemocnění a vrozených vývojových vad u člověka.

**Základním rysem je preventivní zaměření
lékařské genetiky,
v návaznosti na další medicínské obory se
lékařská genetika snaží
o ovlivnění lidské reprodukce
a zdravý vývoj nové generace.**

Lékařská genetika

- Je-li choroba dědičná, přistupuje další rozměr: potřeba informovat ostatní členy rodiny o jejich riziku **a o možnostech, jak toto riziko modifikovat.**
- Jako je specifickým znakem genetické choroby její tendence vyskytovat se v rodině opakovaně, je specifickým rysem lékařské genetiky - genetického poradenství - jeho zaměření nejen na původního pacienta, ale také na členy pacientovy rodiny, a to současné, minulé i budoucí.

Genetické pracoviště

- Genetická pracoviště se dělí na ambulantní část – genetikou poradnu, kde probíhají konzultace a na laboratoře.

Genetické pracoviště

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

Geneticky podmíněná onemocnění

Lékařská genetika řeší obvykle tři základní typy onemocnění, jsou to:

- Chromozomové aberace
- Monogenně podmíněná onemocnění
- Choroby s komplexní dědičností (multifaktoriální – polygenní)

Geneticky podmíněná onemocnění

- **Chromozomové aberace**
- Stav způsobený změnou počtu nebo struktury chromozomů – vrozené chromozomové aberace

- **Monogenní choroby**
- mendelovsky dědičné nemoci, které jsou způsobeny sekvenční variantou (změnou - mutací) jednoho genu

- **Choroby s komplexní dědičností (multifaktoriální – polygenní)**
při jejich projevu se uplatňuje vliv více genů, většinou se menším účinkem, a jejich interakce spolu s vlivem vnějšího prostředí, prokázání sekvenční varianty obvykle nemá diagnostickou výpovědní hodnotu

Doporučení k vyšetření klinickým genetikem

- Na ambulanci lékařské genetiky by měly být doporučeny především specifické skupiny pacientů a jejich rodin.

Doporučení k vyšetření klinickým genetikem

- rodiny s výskytem dědičného onemocnění, chromosomové aberace, vývojové vady
- páry léčené pro poruchy reprodukce (opakované spontánní potraty, neplodnost)
- těhotné ženy se zvýšeným rizikem postižení plodu (např. genetická nemoc v rodině, onemocnění ženy v graviditě, chronické onemocnění rodičů, patologický nález při screeningu v těhotenství...)
- příbuzenské páry (partneři, jejichž rodiny jsou spřízněny)
- osoby se zvýšeným rizikem indukovaných mutací (nepříznivý vliv zevního prostředí – radioterapie, chemoterapie, imunosuprese..., práce s chemikáliemi, zářením...)
- dárci gamet
- pacienti s onkologickým onemocněním – riziko hereditárních nádorových syndromů,


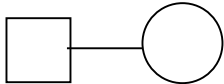

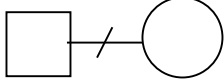

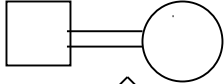


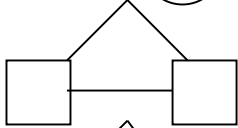


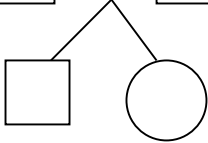

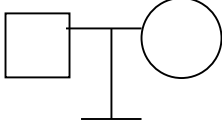
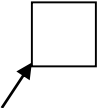


Genetická konzultace

- Při konzultaci v genetické poradně zjišťujeme co nejpodrobnější osobní a rodinnou anamnézu, sestavíme minimálně třígenerační rodokmen s informací o zdravotním stavu všech příbuzných v tomto rodokmenu, cílené dotazy klademe na dlouhodobé, opakující se nemoci, nemoci dětí, úmrtí dětí a mladých lidí, problémy s otěhotněním, spontánní potraty, mrtvorozené děti a další nepříznivé reprodukční potíže, ptáme se na příbuzenské vztahy partnerů a rodin,
- Rodokmen zakreslíme s užitím mezinárodně používaných symbolů
- Prostudujeme dodanou zdravotní dokumentaci vyžádáme další potřebné nálezy nebo doporučíme odborná vyšetření
- Doporučíme laboratorní genetická vyšetření – sepíšeme s pacientem/zákonným zástupcem informovaný souhlas
- Vysvětlíme možnosti, rizika a princip laboratorních genetických testů

Genetická konzultace

Shromáždění informací

- **Osobní anamnesa**
- **Rodinná anamnesa**
- **Genealogické vyšetření, (sestavení minimálně třígeneračního rodokmenu)**
- **Etnické informace**
- **Konsanguinita**
- **Nonpaternita**
- **Doporučení laboratorních a dalších odborných vyšetření**
- **Informovaný souhlas**

	muž		sňatek
	žena		rozvod
	neznámé pohlaví		konsanguinita
 	postižený		monozygotní dvojčata
 	přenašeč		dizygotní dvojčata
	zemřelý jedinec		žádné potomstvo
	proband		potrat
			mrtvě narozené dítě

Symbyly používané k zakreslení rodokmenů

Klinickogenetické vyšetření

- Pacienta vyšetříme s důrazem na projevy základní diagnózy i drobné odchylky od normy, které mohou dokreslit podezření na určité dědičné onemocnění nebo genetický syndrom

Klinickogenetické vyšetření

- **Somatické odchylky - stigmatizace**
- **Vrozené vývojové vady**
- **Psychomotorický vývoj**
- **Mentální retardace**
- **Dermatoglyfy**

Genetická laboratorní vyšetření

- Pacientovi/zákonnému zástupci navrhneme genetická laboratorní vyšetření, vysvětlíme důvod vyšetření, jeho možnosti, za jak dlouho lze očekávat výsledek, jaké mohou být vedlejší nálezy – náhodné, nevyžádané nesouvisející se základní dg, ale se vztahem ke zdravotnímu stavu pacienta/rodiny

Cytogenetické a molekulárně cytogenetické vyšetření

- Karyotyp
 - **zdravá žena 46,XX**
 - **zdravý muž 46,XY**
- Patologický nále
 - **vrozené chromosomové aberace**
 - **získané chromosomové aberace**
- Molekulárně cytogenetická vyšetření
 - **FISH, MLPA, array-CGH**
 - **Analýza submikroskopických změn chromosomů, mikrodeleční/mikroduplikačních syndromů**

Mílníky v lidské cytogenetice

- **1956** Tjio a Levan korigovali počet chromosomů v somatických buňkách člověka na **46**
(vizualizace chromosomů, colchicin + hypotonie)
- **1959** Lejeune a spol.- popsána 1.trisomie
Downův syndrom

Molekulárně genetická diagnostika

- Pro potvrzení diagnózy monogenně podmíněných chorob tzv na molekulární úrovni je významná DNA analýza. Využíváme ji také pro vyhledávání nosičů dispozice pro takto dědičná onemocnění dle rodokmenu rodiny před projevem nemoci nebo u zdravých přeněšečů , pro preventivní testování partnerů pacientů nebo zdravých přenašečů, v prenatálním vyšetření plodu v riziku monogenně podmíněné nemoci vyskytující se v rodině, případně pro preimplantačně genetické vyšetření embryí v riziku familiárně se vyskytující monogenně dědičné nemoci po umělém oplodnění

Analýza dědičných onemocnění

- Diagnostické testy – potvrzení klinické diagnózy na molekulární úrovni, případně potvrzení segregace patologické alely v rodině
- Presymptomatické testování – onemocnění s pozdním nástupem klinických příznaků
- Prediktivní testování – testování dispozice k nemoci
- Prenatální testy / Preimplantační genetická vyšetření

- DNA banka
- **Informovaný souhlas**
- Zákon 373/2011 sb.

DNA banka

- Slouží k uchování biologického materiálu, který bude možno využít v případě zavedení nových metodik, postupů či vyšetření u různých dědičných onemocnění
- Izolace a uložení DNA v DNA bance **se souhlasem pacienta nebo rodiny** umožňuje zachování vzácného materiálu, který v budoucnu může umožnit rodinám využít diagnostické, presymptomatické či prenatální vyšetření

Významné milníky pro DNA diagnostiku

1869 – objev molekuly DNA - švýcarský lékař Friedrich Miescher vyizoloval DNA z bílých krvinek. Nedařilo se však vytvořit dostatečně čistý vzorek na to, aby DNA mohla být dále zkoumána.

1952 - objev struktury DNA

1953 - poznatek veřejně publikován
autory - objeviteli Jamesem Watsonem
a Francisem Crickem

1962 - Nobelova cena

Významné milníky pro DNA diagnostiku

PCR - polymerázová řetězová reakce

Kary Banks Mullis , Nobelova cena 1993

HUGO - Projekt lidský genom započal v říjnu 1990. Ředitelem projektu byl nejprve James D. Watson a později se jím stal Francis Collins. V roce 2000 byla zveřejněna pracovní verze genomu a v roce 2003 pak konečná verze výsledků, které byly později podrobněji analyzovány. Paralelně k vládnímu programu probíhal od roku 1998 soukromý projekt společnosti Celera, kterou založil biolog a podnikatel Craig Venter.

Masivní paralelní sekvenování – NGS, WES, WGS.....

Možnosti a rizika genetických vyšetření

- Rozvoj metod molekulární biologie využívaný v medicíně je v posledních letech bouřlivý.
- Pokroky v molekulární genetice poskytují nové způsoby detekce změn v genech. Umožňuje diagnostice stále širšího spektra dědičných nemocí.
- Sekvenční varianty ve stejném genu mohou vést k různým klinickým projevům.
- Stejně klinické projevy mohou být způsobeny sekvenčními variantami v různých genech.
- Zkoumání se rozšiřuje od analýzy sekvence jednotlivých genů spojených s geneticky podmíněnou nemocí k novým postupům jako sekvenování nové, příští, ... generace, celoexomové nebo celogenomové sekvenování.

Možnosti a rizika genetických vyšetření

- 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 odborné lékaře, pro klinického genetika a genetické poradenství, pro molekulárního biologa.
- Co referovat?
- Výstupem je minimálně pět kategorií sekvenčních variant, které se označují jako:
 - **patogenní**
 - **potenciálně patogenní**
 - **varianta nejasného významu**
 - **potenciálně benigní**
 - **Benigní**
- Další rozlišení je třeba zařadit u nemocí s neúplnou penetrancí
- Spolupráce a neustálá diskuse mezi klinickými genetiky a molekulárními biology umožní správné využití získaných dat pro pacienta a jeho rodinu.

Náhodné a neočekávané nálezy

- V rámci genetického poradenství před laboratorním genetickým vyšetřením musí být nyní vždy 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, případně pro jeho další příbuzné.

Vzácná onemocnění

- Geneticky podmíněná onemocnění se často vyskytují vzácně – jsou proto řazena pod specifickou skupinu vzácných nemocí
- Lékaři se během své klinické praxe s těmito chorobami setkávají jen vzácně – málo často
- Projevy mnoha vzácných nemocí mohou být netypické a proto diagnostický proces může být dlouhý, než je stanovena správná dg.
- Pokud je možná léčba, může dojít k prodlení, kdy jsou již některé projevy nemoci ireversibilní, neléčitelné
- Léčení těchto pacientů je proto koncentrováno do center, která mají i možnost co nejrychleji využít nové terapeutické možnosti, často finančně velmi náročné

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 vzácných 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.**
- **Specializovaná centra, ERN, ČAVO, osvěta.**

Vzácná onemocnění

- heterogenní, převážně dědičná, často multisystémová a vážná onemocnění s velmi nízkou prevalencí v populaci, která mají dopad na kvalitu života a sociální začlenění pacienta, popř. zkracují jeho život
- kauzální léčba obvykle neexistuje a symptomatická léčba je různě účinná
- snažíme se léčit, chtěli bychom vyléčit a většinou zatím můžeme pouze více či méně zlepšit kvalitu života – pečovat, ošetřovat
- můžeme nabízet prevenci – k tomu potřebujeme přesnou diagnostiku

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 pro vzácná onemocnění 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)

2012 Základní síť center pro vzácná onemocnění v ČR

ZÁKLADNÍ SÍŤ CENTER PRO VZÁCNÁ ONEMOCNĚNÍ

Ministerstvo zdravotnictví, jako správní orgán věcně příslušný podle § 112 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), informuje o tom, že dne 18. 4. 2012 vydalo rozhodnutí o udělení statutu:

„Národního koordinačního centra pro pacienty se vzácným onemocněním“
na dobu do 30. 4. 2015:

- Fakultní nemocnici v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol

„Centra vysoce specializované zdravotní péče o pacienty s cystickou fibrózou“
na dobu do 30. 4. 2014:

- Fakultní nemocnici Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno
- Fakultní nemocnici Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
- Fakultní nemocnici v Motole, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 – Motol
- Fakultní nemocnici Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
- Fakultní nemocnici Plzeň, Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň – Bory

„Centra vysoce specializované zdravotní péče o pacienty s dědičnými metabolickými poruchami“
na dobu do 30. 4. 2015:

- Všeobecná fakultní nemocnici v Praze, U nemocnice 499/2, 128 08 Praha 2

„Centra vysoce specializované zdravotní péče o pacienty s epidermolysis bullosa congenita“
na dobu do 30. 4. 2015:

- Fakultní nemocnici Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Evropské referenční sítě

- 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/>

Sdělení diagnózy vzácného nebo závažného onemocnění

- Pomoc v této problematice především pro rodiče a další příbuzné pacienta jsou v poslední době i Centra provázení, v současné době pracují v 5 fakultních nemocnicích v ČR
- První CP vzniklo ve VFN Praha



...protože táta není kouzelník a lékař není Bůh...

- **Nabízí podporu rodinám dětských pacientů při léčebné i paliativní péči.**
- **Centrum provázení zahájilo svou činnost ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, v současné době pracuje také ve FN Brno a FN Hradec Králové.**
- **Pracovníci Center provázení se věnují rodičům malých vážně nemocných pacientů a provází je především v prvních fázích vyrovnání se s novou skutečností.**
- **<https://centrumprovazeni.cz/>**

Lékařská genetika - shrnutí postupu

- Konzultace s klinickým genetikem
- Stanovení přesné klinické diagnózy
- Potvrzení klinické diagnózy na „molekulární úrovni“
- Genetická prognóza pro rodinu – konzultace s klinickým genetikem:
- **Je onemocnění dědičné? Jaký je typ dědičnosti?**
- 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? (vyšetření prenatální, preimplantační, presymptomatické, prediktivní)
- Nedirektivní postup – nabízíme rodině možnosti vyšetření
- Maximum informací
- Postup volí vždy rodina, genetik informuje a pomáhá realizovat vybraná vyšetření.

Péče / Diagnostika / Prevence / Léčba

- Stále ještě je výraznější dopad genetických analýz pro objasnění etiologie, prognózy a pro genetické poradenství v rodině (**diagnostika a prevence**).
- Méně, nikoli však nevýznamně, se výsledky genetických testů odráží přímo v cílené personalizované terapii pacientů s geneticky podmíněnými nemocemi (**léčba**).
- Neléčíme nemoc, ale pacienta, který má unikátní příčinu nemoci.
- U dědičných onemocnění je třeba vždy zvážit i etické aspekty spojené s touto problematikou.
- Specifikou je prenatální a preimplantační genetická diagnostika.

Prevence v lékařské genetice

- **Genetické poradenství**
- **Zjištění příčiny nemoci u pacienta**
- **Presymptomatické nebo prediktivní genetické vyšetření rodinných příslušníků**
- **Prenatální nebo preimplantační genetické vyšetření**

Prevence v lékařské genetice

- **Primární genetická prevence**
- **Sekundární genetická prevence**

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 (preventivní vyšetřování osob z rizikových pracovišť nebo dlouhodobě léčených - imunosupresiva, radioterapie, chemoterapie - vyšetření získaných chromosomových aberací)**
- **Prevence infekcí především v graviditě - očkování proti rubeole, vyšetření toxoplasmózy...**
- **Prekoncepční a perikoncepční péče**
- **Vitamínová prevence rozštěpových vad**

Primární genetická prevence

- **Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře nebo specialisty**
- **Kontracepce – zabránění nechtěného početí v době např. imunosupresivní léčby, radioterapie...**
- **Sterilizace – zabránění nechtěnému početí v případě vysokého genetického rizika pro potomky**
- **Adopce, dárcovství gamet – možná alternativní řešení vysokého genetického rizika pro potomky**

Sekundární genetická prevence

Postupy v graviditě

Prenatální diagnostika

Časná postnatální diagnostika

Sekundární genetická prevence

- **Genetické poradenství**
- **Prenatální screening vrozeých vad a chromosomových aberací**
- **Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika**
- **Preimplantační genetická diagnostika**
- **Prenatální a perinatální management těhotenství ze zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí u plodu**
- **Prenatální terapie - pokud je možná**
- **Časná postnatální diagnostika**
- **Novorozenecký screening**

Sekundární genetická prevence

- **Prenatální diagnostika**
 - 1. vrozených chromosomových aberací**
 - 2. monogenně podmíněných chorob**
 - 3. vrozených vývojových vad**
- **Indikace k prenatálnímu vyšetření**
- **Metody prenatální diagnostiky**
- **Asistovaná reprodukce**
- **Preimplantační genetická diagnostika**
- **Novorozenecký screening**

Sekundární genetická prevence

- **Zábrana klinické manifestace dědičného onemocnění v pre-klinickém období**
- **Předčasné ukončení těhotenství**
- **Postnatální péče a terapie**
- **Retrospektivní genetické poradenství**
- **Presymptomatický screening**

Reprodukční genetika

Prekoncepční vyšetření

**Možnosti genetického vyšetření
u párů s poruchami reprodukce**

Prenatální diagnostika

Preimplantační genetická diagnostika

Vyšetření potenciálních dárců gamet

Management v těhotenství s postižením u plodu

Časná postnatální diagnostika

Novorozenecký screening

Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty

- Aktuální zdravotní stav**
- Rodinná zátěž (rodinná anamnéza – rodinný lékař)**
- Konzultace dlouhodobé léčby vzhledem k plánované graviditě, konzultace základního onemocnění vzhledem k plánované graviditě (epilepsie, diabetes mellitus, psychosy, hypertenze, asthma bronchiale, Crohnova choroba,....)**

Genetické poradenství a genetické vyšetření u párů s poruchou reprodukce

- **Otázky klinického genetika:**
- **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?**

Genetické příčiny poruch reprodukce

- **Vrozené chromosomové aberace**
- **Monogenně dědičná onemocnění**
- **Vrozené vývojové vady**
- **Onemocnění s komplexní dědičností**
- **Zvýšená tendence ke spontánním potratům v rámci dědičných trombofílií**
- **Poruchy spermatogeneze na základě poruchy genových mutací**

Příčiny opakovaných fetálních ztrát

- gynekologické
- genetické
- hematologické
- imunologické
- endokrinologické
- environmentální
- jiné

Vrozené chromosomové aberace

- Populační frekvence **0,58-0,7 %**, z toho asi **0,2 %** v balancované formě
- Nosiči balancované přestavby mají zvýšené riziko reprodukčních obtíží
- Nosiči vrozené chrom. aberace gonosomů mají zvýšené riziko reprodukčních obtíží
- **Neplodnost**
- **Opakované fetální ztráty**
- **Porod dítěte s nebalancovanou přestavbou**

Trombofilní mutace

- **Zvýšené vrozené riziko k hlubokým žilním trombózám, náhlým cévním příhodám ischemickým a emboliím i v mladém věku**
- **Zvýšené riziko opakovaných fetálních ztrát, IUGR, infarktů placenty, HELP syndromu, mrtvěrozených dětí**
- **Nejčastější je Leidenská mutace v genu pro f V a mutace v genu pro f II**

Leidenská mutace G1691A f V

- frekvence v bílé evropské populaci asi 5 - 9%
- AD dědičnost
- zvýšení rizika trombembolismu u homozygotů 50-100x, u heterozygotů 5-10x
- asociace s rizikem časných fetálních ztrát není potvrzena
- zvyšuje 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 po 12.t.g., abrupce, preeklampsie, IUGR
- riziko časných SA není potvrzeno

Mužská sterilita

- **Vyšetření spermiogramu – může odhalit oligo- astheno- terato- spermie až azoospermie**
- **PŘÍČINOU MŮŽE BÝT MIMO JINÉ:**
- **Vrozená chromosomová aberace**
- **Mikrodelece Yq11,23 – gen DAZ, oblasti AZF a,b,c**
- **Patogenní varianta v genu CFTR**
- **Patogenní varianty v dalších genech**

Mikrodelece oblastí AZF a,b,c genu DAZ

- Výskyt mikrodelece AZF a,b,c, asi u **4-5%** infertilních mužů
- Výskyt mikrodelece AZF a,b,c asi u **15-18%** u azoospermie
- Dědičnost dominantní vázaná na mužské potomky - riziko přenosu delece AZF na mužské potomky

- AZF - azoospermický faktor
- DAZ deletovaný při azoospermii

***CFTR* gen**

(Cystická fibrosa)

- **Záchyt patogenní sekvenční varianty (mutace) v *CFTR* genu je vyšší u mužů s poruchou reprodukce (mohou mít patologický SPG – oligo-, asthenospermie)**
- **Některé patogenní sekvenční varianty v *CFTR* genu jsou pro poruchu reprodukce typické (častější)**

Dárci gamet – preventivní genetické vyšetření

- osobní anamnéza
- třígenerační rodokmen
- vyhledávání genetické rodinné zátěže v rodině (vývojové vady, dědičná onemocnění, poruchy reprodukce)

Povinná vyšetření laboratorní:

- stanovení karyotypu
- analýza nejčastějších mutací CFTR genu, analýza nosičství dispozice k dalším AR (XR) dědičným chorobám – SMA, nejčastější příčina AR dědičné poruchy sluchu

Možno nabídnout i analýzu dispozic pro další častější AR dědičné choroby – panely genů

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**
- **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-nekonjugovaný 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

Screening v těhotenství

- 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

Opětovný výskyt chromosomových aberací

(Nikolaides)

- Pokud již měla žena plod nebo dítě s trisomií, riziko u dalšího těhotenství je o 0,75 % vyšší než apriorní riziko.
- Opětovný výskyt je chromosomově specifický.

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. achondroplasia -**
 - 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, tak aby se minimalizovaly komplikace (ukončení těhotenství, léčba plodu, sledování a porod na specializovaném pracovišti, kde je možná kardiologická nebo kardiochirurgická léčba novorozence)

NIPT - neinvazivní testování = screening

- Volná fetální DNA v plasmě matky (původ fetální DNA je z placenty)
- Detekce +21, event. +18,+13, aneuploidie gonosomů, analýza všech aneuploidií i mikrolečních syndromů
- Vyšetření po 10.-11. týdnu těhotenství
- Poměrně vysoká cena
- Vysoká spolehlivost 98-99%
- Patologický nálezn je nutno ověřit invazivním vyšetřením – jedná se o screening

- Jiné využití:
 - RhD plodu
 - Pohlaví plodu
 - Monogenně dědičné onemocnění plodu – de novo mutace, paternální mutace, AR dědičné nemoci?

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.) provádí se již minimálně
- **Placentocenteza**

Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika umožňuje

- **Vyšetření karyotypu plodu**
- **Vyšetření mikrolecí – submikroskopických změn na chromosomech (FISH, MLPA, arrayCGH)**
- **DNA analýza monogenně podmíněných onemocnění**

Prenatální vyšetření metodou QF PCR

- vyšetření nejčastějších početních změn chromosomů 13, 18, 21, X a Y (15,16,22)
- výsledek za 24-48 hodin
- **Indikace:**
- vysoké riziko uvedených aneuploidií
- neúspěšná kultivace buněk pro prenatální vyšetření karyotypu
- potracené plody

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
- většinou dnes samotný věk rodičů není kritérium, při velmi kvalitních screeningových testech

Prenatální dg. monogenně podmíněných onemocnění

- Jedná se obvykle o cílené vyšetření – prevence opakovaného výskytu dědičné nemoci v rodině s výskytem již známé genetické choroby
- Nutné je předvyšetření rodiny na genetickém pracovišti – zjištění příčiny monogenně dědičné nemoci na molekulární úrovni pokud možno před plánováním těhotenství
- Náhodně se zjistí první výskyt některých monogenně dědičných chorob většinou jen při UZ zjištěné susp. patologii u plodu – např. CF, achondroplasia, některé syndromy...

Materiál pro prenatální vyšetření monogenně podmíněná onemocnění

- **CVS – choriové klky**
- **AMC – plodová voda (PV) – využívá se diagnostika přímo po odběru a po kultivaci**
- **Fetální krev**

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

Preimplantační genetická diagnostika -PGD

- Jedná se o časnou prenatální diagnostiku, která je vázaná na techniky umělého oplodnění.
- PGD je metoda umožňující genetickým vyšetřením 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 je nutné prekoncepční genetické vyšetření rodiny dle anamnézy – zjištění příčiny geneticky podmíněného onemocnění v rodině.
- Vyžaduje in vitro fertilizaci

Preimplantační genetická diagnostika / preimplantační genetický screening

- **preimplantační genetický screening**
- **Vyšetření aneuploidií**
- **(metody - array-CGH, karyomapping, dříve FISH)**

- **preimplantační genetická diagnostika**
- **Vyšetření strukturní chromosomové aberace, kdy je jeden z rodičů nosič balancované aberace – cíleně dle rodinné anamnesy**
- **Vyšetření monogenní choroby cíleně dle RA**

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)**

PGD

- **Metoda, která umožňuje rizikovým párům mít nepostížené dítě, bez nutnosti využívat klasickou prenatální diagnostiku, která s sebou nese možnost / nutnost rozhodování se o ukončení gravidity.**

PGD

- **PGD se používá především pro páry s vysokým rizikem přenosu přesně stanovené genetické anomálie na potomstvo**
- **PGD zahrnuje genetické vyšetření embryí po IVF ve snaze o identifikaci normálních embryí vhodných k transferu (ve vztahu k uvedené genetické anomálii)**

Prenatální a perinatální management 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, ...)

Předčasné ukončení těhotenství

- Do 12. týdne těhotenství
- Do 24. týdně těhotenství
- Zákon 66 z roku 86 a vyhláška MZd 75 z roku 86
- Informovaný souhlas rodiny!
- Rozhodnutí je vždy na rodině
- Postup je ze strany lékařů vždy maximálně nedirektivní

Prenatální diagnostika

**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.**

Genetická indikace k UUT dle zákona

- **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**
- **vyločení závažného postižení se zvýšeným rizikem pomocí cílené prenatální diagnostiky nevyločí 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
- právo vědět x právo nevědět

Novorozenecký screening

- Novorozenecký screening (NS) je aktivní a celoplošné (=celostátní) vyhledávání chorob v jejich časném, preklinickém stadiu tak, aby se tyto choroby diagnostikovaly a léčily dříve, než se stačí projevit a způsobit dítěti nevratné poškození zdraví.
- Pod pojem novorozenecký screening lze v širším slova smyslu zahrnout i pravidelné klinické vyšetření dětským lékařem při pátrání po vrozených vývojových vadách různých orgánů či vrozených infekcích, vyšetření ortopedem při vyhledávání vrozené poruchy vývoje kyčlí (dysplazie), vyšetření očním lékařem při vyhledávání vrozeného očního zákalu (katarakty), vyšetření sluchu při vyhledávání vrozené hluchoty či ultrazvukové vyšetření ledvin k časnému zachytu vrozených vývojových vad močového ústrojí.

Novorozenecký screening

- V užším slova smyslu se novorozeneckým screeningem rozumí tzv. novorozenecký laboratorní screening (NLS). Spočívá v diagnostice screenovaných onemocnění na základě stanovení koncentrace specifické látky (event. i průkazu genové mutace) v suché kapce krve na filtračním papírku – tzv. novorozenecké screeningové kartičce, která je odebírána všem novorozencům na území státu.
- Pravidla pro provádění novorozeneckého screeningu jsou uvedena v Metodickém návodě Ministerstva zdravotnictví České republiky.
- Jejich nedodržení je považováno za postup „non lege artis“.

Novorozenecký screening

- Za informování rodičů a za odběr krve dle příslušných pravidel odpovídají lékaři, v jejichž péči se v době odběru screeningu novorozenec nachází (nejčastěji lékaři novorozeneckých oddělení porodnic).
- Za laboratorní analýzu v suché kapce krve, interpretaci nálezů a všechny další příslušné kroky ve prospěch novorozence odpovídají screeningové laboratoře.

<https://www.novorozeneckyscreening.cz/>

Novorozenecký screening do 10/2009

Choroby vyhledávané novorozeneckým screeningem do roku 2009

- **Fenylketourie**
- **Kongenitální hypothyreosa**
- **Kongenitální adrenální hyperplasie**

Další stavy vyšetřované u všech novorozenců

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

Novorozenecký screening

13 screenovaných nemocí od 10/2009

- **Endokrinní onemocnění**
- **Kongenitální hypothyreosa**
- **Kongenitální adrenální hyperplasie – CAH**

Novorozenecký screening

screenované nemoci od 10/2009 do 6/2016

- **Dědičné poruchy metabolismu**
- **Fenylketonurie (PKU, HPA)**
- **Leucinóza**
- **MCAD**
- **LCHAD**
- **VLCAD**
- **Def.karnitinpalmitoyltransferázy I a II**
- **Def.karnitinacylkarnitranslokázy**
- **Glutarová acidurie**
- **Izovalerová acidurie**

Novorozenecký screening screenované nemoci od 10/2009

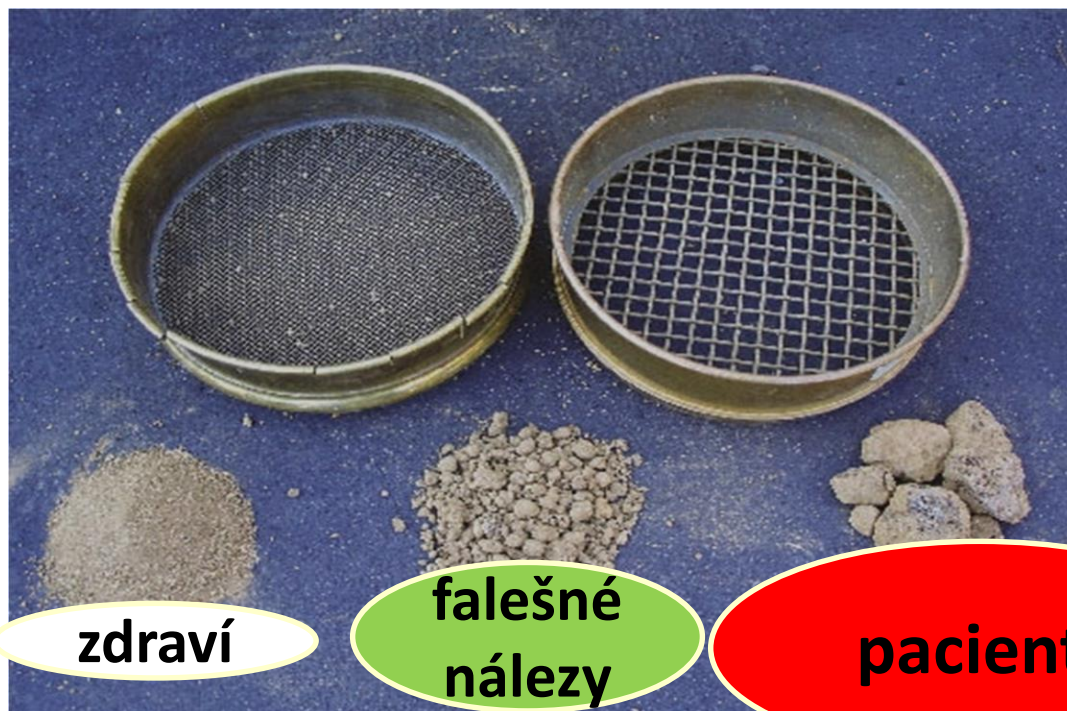
- Jiné
- Cystická fibrosa
(1/4000)
- kumulativní riziko všech screenovaných
onemocnění 1/1200

Onemocnění vyhledávaná v rámci novorozeneckého laboratorního screeningu od 6/2016

b) 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 karnitinacylkarnitranslokázy (CACT)
10. fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninémie (HPA)
11. glutarová 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)

Interpretace nálezů



Vždy je snaha o vyšetření s minimální falešnou negativitu i falešnou pozitivitu, nelze se však těmto nálezům zcela vyhnout.

Postnatální péče a terapie

- **časná diagnostika**
- **dispenzarizace**
- **specializovaná péče**
- **interdisciplinární spolupráce**

Presymptomatický screening

Využíváme pro časný záchyt onemocnění:

- **choroby s pozdním nástupem příznaků**
- **hereditární nádorová onemocnění**

Zábrana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období

- **Např. preventivní léčba u hereditárních nádorových onemocnění**

Retrospektivní genetické poradenství

- **Genetická konzultace na základě výskytu genetického onemocnění nebo vývojové vady v rodině**
- **Nabídka preventivních postupů pro širší rodinu, pro případné další těhotenství...**

Lékařská genetika

- **Hlavním cílem genetické konzultace je pomoci rodině porozumět a vyrovnat se s genetickým – dědičným v rodině se opakujícím - onemocněním.**
- **Lékařská genetika může nabídnout preventivní postupy, které mohou snížit riziko narození dítěte s geneticky podmíněným onemocněním.**
- **Většinou můžeme zasáhnout až v prevenci opakovaného výskytu onemocnění v rodině, nikoli zachytit první výskyt nemoci v rodině**
- **Ale ne vždy je tomu tak... lze zvažovat preventivní vyšetření, testování...**

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), AR nesyndromovou ztrátu sluchu...
- ... vyšetření dispozic pro časté AR event XR dědičná choroby (dnes je možno vyšetřovat desítky či stovky genů, celogenomové vyšetření...)

Děkuji za pozornost

Přeji vám pevné zdraví.

Případné dotazy:

gaillyova.renata@fnbrno.cz