

Monogenní dědičnost Multifaktoriální dědičnost

MUDr. Jana Šoukalová

Ústav lékařské genetiky a genomiky LF MU a FN Brno

Obsah

- Monogenní onemocnění
- Komplexní dědičnost- multifaktoriální onemocnění
- Teratogeny

Monogenní dědičnost

Monogenní onemocnění

- Cca 8000 monogenních onemocnění
- Onemocnění dětského věku-ne výlučně!
- Méně než 10% se manifestuje po pubertě, asi 1% po skončení reprodukčního věku
- Incidence monogenních chorob je asi 0,36%, asi u 6-8% hospitalizovaných dětí se uvažuje o monogenních chorobách

Monogenní dědičnost

- Dědičnost vázaná na jeden gen-major gen
- Vnější prostředí-žádný nebo jen minimální vliv
- Platí Mendelovy zákony

Mendelovy zákony

Zákon o jednotce dědičnosti – dědičné vlastnosti jsou determinovány geny. Alela je jedna z forem genu

Zákon dominance – alely se vyskytují u každého jedince v páru, ale účinek jedné alely může být překryt dominantní párovou alelou

Zákon segregace – během tvorby gamet se každý pár alel rozejde. Páry alel se obnoví při fertilizaci

Zákon volné kombinovatelnosti – různé geny řídí rozdílné fenotypické znaky a alely různých genů se kombinují navzájem nezávisle

Poloha a interakce alel

1. Chromozomální poloha genového lokusu

- autozomální = ležící na některém z autozomů
- X-vázaná = ležící na chromozomu X

2. Interakce alel

- dominantní = projeví se již v situaci, kdy jen jeden chromozom z páru nese mutantní alelu
- recesivní = projeví se pouze tehdy, když oba chromozomy z páru nesou mutantní alelu

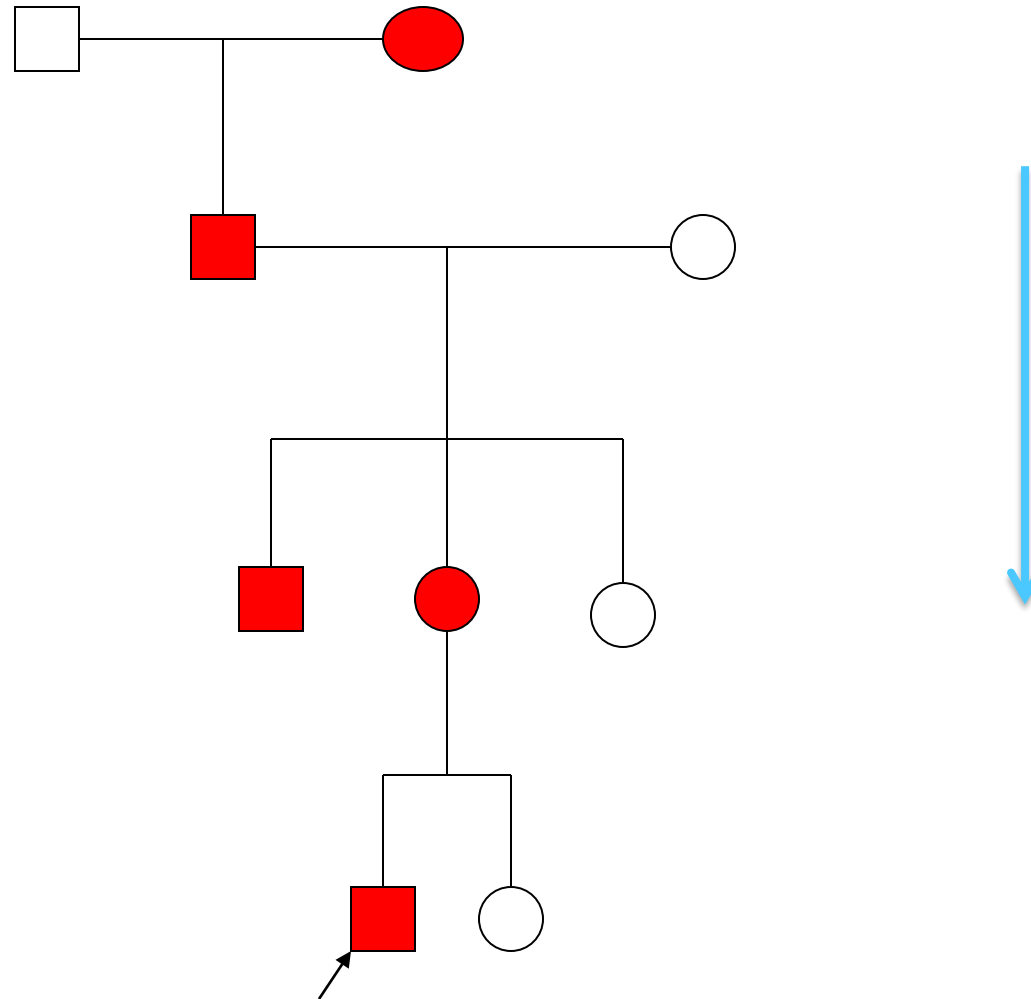
Typy monogenní dědičnosti

- Autosomálně dominantní - AD
- Autosomálně recesivní - AR
- X- dominantní - XD
- X-recesivní - XR

Autosomálně Dominantní

- Dominantní alela je na autosomu
- Poměr pohlaví 1:1
- Fenotypový projev již u heterozygotů
- Postižený mívá postiženého jednoho rodiče
- Riziko opakování pro potomky postiženého je 50%
- Vertikální přenos onemocnění v rodině
- Zdraví členové rodiny mají zdravé potomky

Rodokmen- AD dědičnost



AD dědičnost- Pozor !

- **Variabilní expresivita**- u jedinců se stejným genotypem pozorujeme různě závažné projevy téhož znaku.
- **Neúplná penetrance**-znak se nemusí projevit u 100% jedinců, ale u některých osob k projevu nedojde, nebo je znak zastřený a nesnadno pozorovatelný.
- **Nové mutace**-výskyt znaku (choroby) u potomka, zatímco ani jeden rodič tuto mutaci nenese.

AD - příklady

- Neurofibromatosa I a II
- Achondroplasia
- Huntingtonova chorea
- Myotonická dystrofie I,II

Neurofibromatosa I

AD,NF1 gen lok. 17q11.2
(neurofibromin)

Café au lait plošné pigmentace

Neurofibromy

Hamartomy duhovky- Lishovy noduly

PMR 10-30%

ortopedické potíže

Neoplasie

Variabilní expresivita

50% nové mutace

Neurofibromatosa typ II

- Gen NF2 lok. 22q12.2 (schwanomin, merlin)
- Centrální typ neurofibromatózy
- Neurinom acustiku
- Unilaterální/bilaterální vestibulární schwanomy
- Meningeomy, gliomy, schwanomy
- Juvenilní zadní subkapsulární lentikulární opacita/juvenilní kortikální katarakta

Myotonická dystrofie

- MD I, lok. 19q13.2-q13.3, gen DMPK
- amplifikace CTG(n:5-30, mutace nad 50)
- Jedno z nejčastějších nervosvalových onemocnění
- Heterogenní potíže-myotonie,katarakta, arytmie,hypogonadismus,DM,endokrinopatie, atrofie testes
- Kongenitální forma-velmi závažné potíže-hypotonie,křeče,poruchy výživy,PMR...
- Prenatálně polyhydramnion, snížení pohybů plodu

- MD II(PROMM)- 3q13.3-q24, gen CNBP,expanze CCTG
- Většinou mírnější
- Není závislost velikosti repetice na tíži symptomů a nebyla popsána kongenitální forma
- Vzácnější - jen u cca 2% rodin

- Dg: neurologická, EMG, mol.genetická

Achondroplasia

- Výskyt 1 : 15 000-40 000
- dědičnost autosomálně dominantní
- 90% jsou děti zdravých rodičů
- Starší otcové
- gen FGFR3-2 mutace vedoucí k záměně jedné AMK gly380arg (98% c.1138G-A, 1-2% c.1138G-C)

Achondroplasia

- malý vzrůst (v dospělosti muži průměrně 131 cm, ženy 124 cm)
- trup normální délky, končetiny velmi krátké (mikromelie);
- brachycefalie, široce vystouplé čelo, nadočnicové oblouky a mandibula, vpáčený kořen nosu
- proximální segmenty končetin nejvíce postiženy (risomelie) – nepoměr délky bérce ke stehnu, předloktí k paži;
- ruce krátké, široké, prsty stejné délky i tvaru (mikrodaktylie), ruka podobná „trojzubci“ (nemožnost přitáhnout 4. prst ke 3. při natažení);
- úhlové deformity dolních končetin (především genua vara);
- hyperlordóza bederní páteře (stenóza páteřního kanálu, předchází thorakolumbální hyperkyfóza),
- normální, často nadprůměrný intelekt;
- svalstvo vyvinuto normálně, měkké tkáně končetin složeny v záhyby, vnitřní orgány normálně vyvinuty

Huntingtonova choroba

- Neurodegenerativní onemocnění-progresivní motorické, kognitivní, psychiatrické projevy
- Průměrný nástup mezi 35-50 rokem, medián přežití 15-18 let po nástupu
- Diagnóza se opírá o pozitivní rodinnou anamnézu, charakteristické klinické projevy a DNA detekce amplifikace 36 a více CAG repetitivních trinukleotidů v HTT (gen huntingtin 4p16.3).

Huntingtonova choroba

– Léčba projevů: neexistuje, pouze symptomatická

neuroleptika, antiparkinsonika při hypokineze a rigiditě; psychotropní léky nebo některé druhy antiepileptik pro psychiatrické poruchy (deprese, psychotické příznaky, výbuchy agrese); kyselina valproová pro myoklonické hyperkineze. Podpůrná péče s důrazem na ošetrovatelskou péči, péče o příjem potravy.

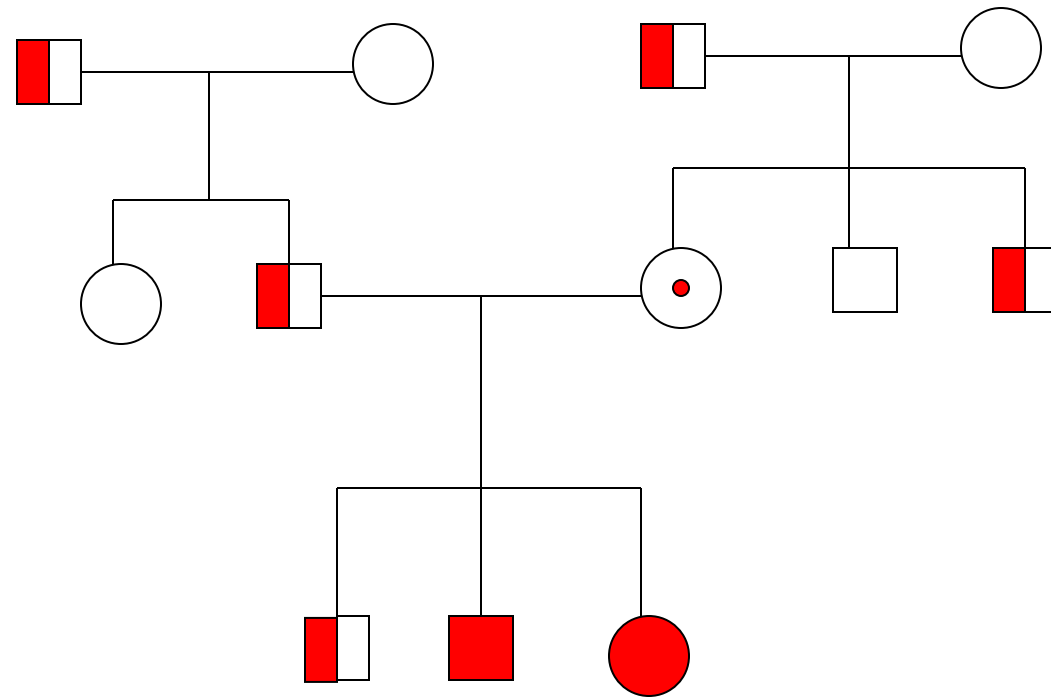
HD- testování

- ✓ diagnostické testování
 - ✓ testování osob v riziku
 - ✓ Prenatální diagnostika
-
- Prediktivní testování u asymptomatických dospělých v 50% riziku, je možné, ale vyžaduje pečlivé zvážení (protokolární postup-mezinárodně unifikovaný) Rizikové osoby mladší 18 let se netestují !
 - Prenatální diagnostika je možná u těhotenství, kde rodič je již prediktivně testován.
 - Preimplantační diagnostika může být provedena za použití vazebné analýzy - genetický stav ohroženého rodiče není odhalen.
Rodiny dostávají kontakt na místní svépomocné skupiny podpory HD pro získávání vzdělávacích materiálů a psychologické podpory.

Autosomálně Recesivní

- Recesivní alela je na autosomu
- Fenotypový projev u homozygotů (resp. smíšených heterozygotů)
- Oba rodiče jsou zdraví-heterozygoti
- Riziko pro sourozence 25%
- Poměr pohlaví 1:1
- Horizontální typ dědičnosti
- Častější u příbuzenských vztahů !

Rodokmen-AR dědičnost



AR - příklady

- Cystická fibrosa
- Fenylketonurie
- CAH
- Spinální muskulární atrofie
- velká část dědičných poruch metabolismu
- nejčastější typ dědičnosti u vrozené hluchoty

Cystická fibrosa

- AR, CFTR gen lokalizace 7q31.1
- Jedna z nejčastějších vážných dědičných nemocí u bělochů
- Frekvence nemocných v ČR 1/6000
- Frekvence přenašečů 1/29
- Gen CFTR zmapován v r. 1989
- Více než 2000 mutací

CF výskyt- etnické skupiny

<u>Skupina</u>	<u>výskyt</u>	<u>nosičství</u>
Běloši	1/6000	1/29
Hispanci	1/9000	1/46
Afroameričané	1/15 300	1/60
Asijští Američané	1/32 100	1/90

Nejčastější mutace CFTR genu

F508del	70,7 %	ex.10
CFTRdele2,3(21kb)	4,64%	ex.2,3
G551D	4,03%	ex.11
N1303K	3,02%	ex.21
G542X	2,22%	ex.11
1898+1G>A	2,04%	intron
2143delT	1,11%	ex.12
R347P	0,74%	ex.7
W1282X	0,55%	ex.20
E92X	0,37%	ex.4
R1162X	0,37%	ex.19

CF-klinické projevy

Mohou být typické a atypické, pravděpodobně v závislosti na funkci CFTR genu

- Atypický UZ obraz břicha plodu prenatalně
- Mekoniový ileus
- Opakované komplikované infekce dýchacích cest
- Neprospívání, průjmovité stolice s nestrávenými zbytky potravy, hepatopathie, insuficience pankreatu
- Zvýšená hladina Cl v potu

CF-terapie

- Snaha o zlepšení funkcí dýchacích, gastrointestinálních a pankreatických
- Prevenence a léčba opakovaných infekcí
- Fyzikální terapie a mukosekretolytická léčba
- Dieta ,enzymy, vitamíny

Cystická fibrosa

- Od r. 2009-novorozenecký screening
- Časná diagnóza CF:
 - příznivější celková prognóza onemocnění
 - snižuje náklady na léčbu

IRT/DNA protokol:

- 1.imunohistochemické stanovení imunoreaktivního trypsinogenu(IRT) ze suché krevní skvrny odebrané na filtrační papírek(Guthrieho kartička)
2. u novorozenců s IRT nad „cut-off“ hranici-DNA analýza CFTR genu ze stejné suché krevní skvrny

CAH-AGS

- AR, CYP21A2 gen lokalizace 6p
- Výskyt 1/8-9000, přenašeči 1/40
- Více než 8 typů,
- deficit 21-hydroxylasy steroidů-nejčastější
- Nedostatečná sekrece glukokortikoidů, mineralokortikoidů
- nadprodukce testosteronu

CAH- AGS

- Šokový stav, rozvrat metabolismu iontů
- Pubertas praecox
- VVV- virilizace genitálu plodu ženského pohlaví
- Terapie- substituční léčba
- Diagnostika-biochemická, endokrinologická a molekulárně genetická

Fenylketonurie

- AR, gen PAH lokalizace 12q24.1
- Nemocní 1/8-9000, přenašeči 1/39
- Porucha metabolismu Phe a Tyr
- Novorozenecký screening od r. 1979
- Molekulárně genetická diagnostika
- Léčba-eliminační dietou-bez terapie PMR
- Dieta u žen s PKU v graviditě-bez léčby riziko VVV plodu-CNS

Spinální muskulární atrofie

- AR, lokalizace 5q12.2-13.3, SMN1 gen
- 98% - homozygotní delece SMN1 genu(7. a 8.exon)
- hypotonie, svalová atrofie
- Typ I-infantilní-maligní, typII-intermediární-maligní,typ III, IV- adultní-Kugelberg-Wellander-benigní
- Typ I- úmrtí do 2 let, typ II- úmrtí v dětství, většinou sekundárně na respirační infekci

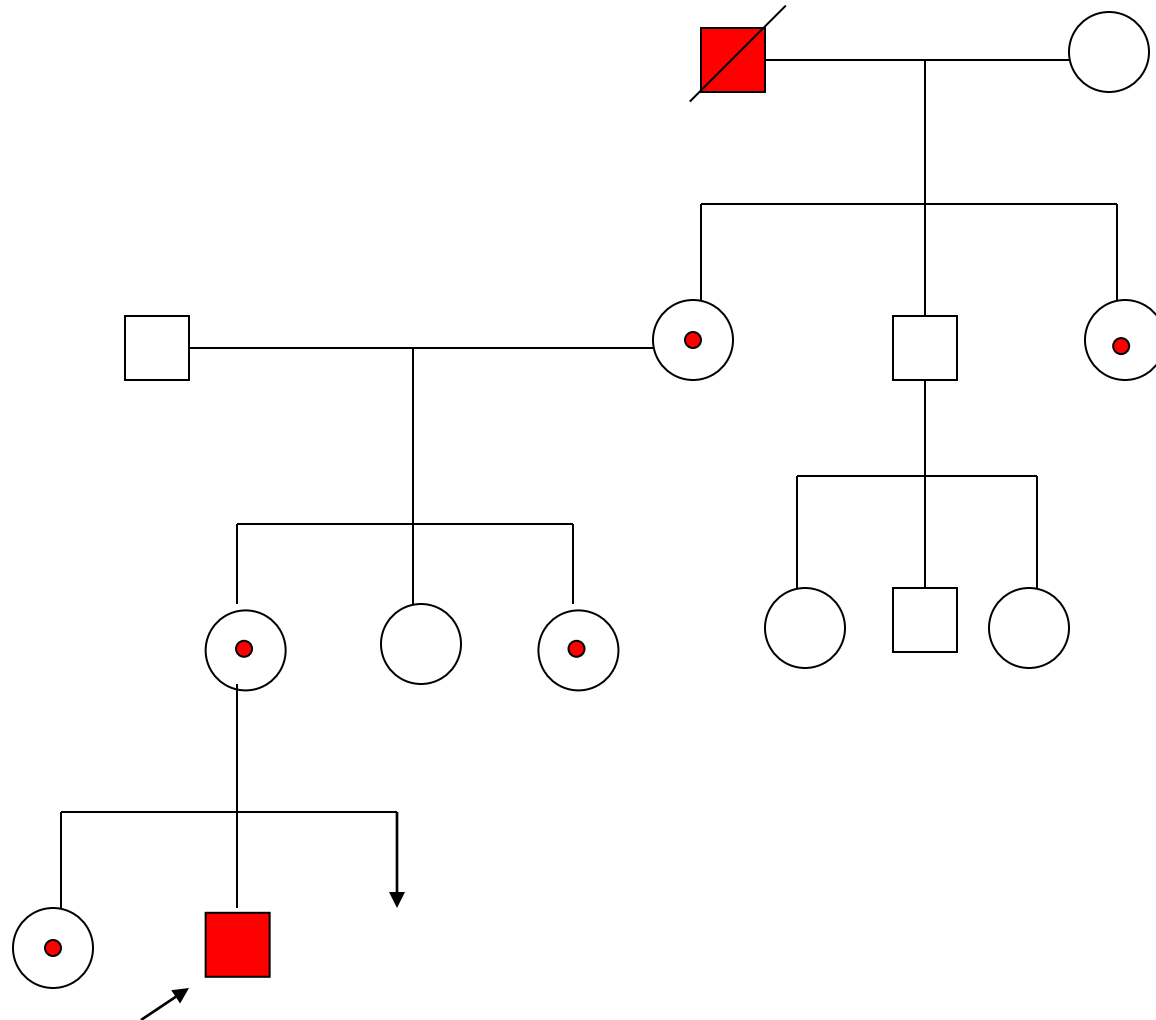
Příbuzenské páry

- Zvýšené riziko především AR dědičných onemocnění
- Genealogické vyšetření
- Prevence obtížná- „carrier testy“

X - Recesivní

- Recesivní alela leží na chromosomu X
- Postižení- u mužů, ženy- přenašečky
- Postižený muž-jeho synové jsou zdraví, všechny dcery přenašečky
- Žena přenašečka- synové 50% riziko manifestace, dcery 50% riziko přenašečství
- Vzácně výskyt u žen: dcera nemocného muže a ženy přenašečky, ženy s karyotypem 45,X , 46,XY-female

Rodokmen- XR dědičnost



XR - příklady

- Hemofilie A a B
- Duchenneova / Beckerova svalová dystrofie
- některé typy metabolických poruch
- některé typy hluchoty

Hemofilie

- Hemofilie A,lok.Xq28,deficit faktoru VIII-80%
- Hemofilie B,lok.Xq27,deficit faktoru IX-20%
- Výskyt 1/5000 mužů
- krvácivé projevy,těžká hemofilie pod 1%
- Komplikace:krvácení do svalů, hemartrosis, intrakraniální krvácení,nepříznivé účinky substituční terapie, infekce
- Léčba-substituční
- Molekulárně genetické vyšetření
- Vyhledávání žen –přenašeček
- Prenatální diagnostika- u plodu mužského pohlaví(zábrana komplikací po porodu,UPT u těžkých forem)

DMD/BMD

- XR, DMD gen lokalizace Xp21
- Incidence u chlapců 1/3-6000
- Dystrofinopathie-chybění proteinu dystrofin ve svalových buňkách
- DMD-Duchenneova muskulární dystrofie- progresivní dystrofie, úmrtí ve 3.dekádě
- BMD-Beckerova muskulární dystrofie-pomalá progrese

X - Dominantní

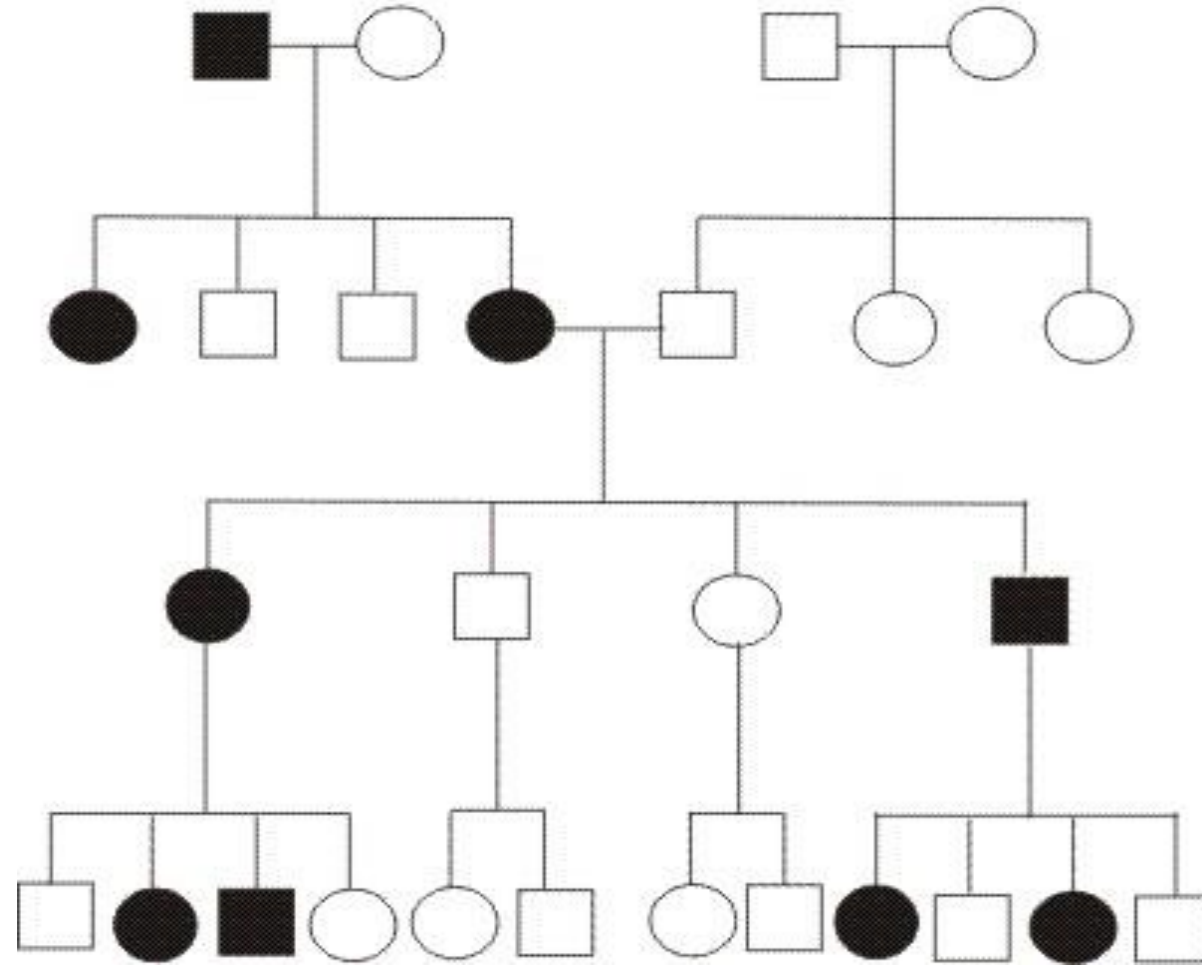
- dominantní alela je vázána na X chromosom
- Vertikální typ dědičnosti
- U vzácných onem. je výskyt u žen 2x častější, ale mírnější než u mužů.

Některá onemocnění pro muže letální

- nikdy není přenos z otce na syna

Rodokmen X-dominantní dědičnost

Gonosomálně dominantní dědičnost



XD- příklady

- Incontinentia pigmenti
- Vitamin D resistantní rachitis
- Rettův syndrom

Rettův syndrom

- Výskyt 1/10-20 000 žen
- Postihuje v převážné míře dívky(chlapani- SA, úmrtí v ranném věku)
- Stagnace a regrese vývoje mezi 6.-18.měs.věku
- Mikrocefalie
- Stereotypní pohyby rukou, bruxismus, třepání, fascinace vodou
- Poruchy řeči
- Mentální retardace, autismus, epilepsie ad.
- Příčinné mutace -MECP2 genu (Xq28)- 2/3 případů
- 1/3- atypické formy...

Syndrom fragilního X chromosomu

- X- vázané onemocnění, lokalizace Xq27.3, FMR1 gen
- 1/1000 mužů, postižení jsou muži i ženy
- Častá příčina PMR u mužů po M.Down
- Dif.dg u PMR, autismu
- Kraniofaciální dysmorfie, makrocefalie, makroorchidismus
- Amplifikační mutace >200 opakování CGG tripletu, premutace 55-220, plná mutace přes oogenesu
- Dg. –DNA vyšetření (dříve cytogenetické vyšetření)

Mitochondriální dědičnost

- Mitochondrie- semiautonomní organely eukaryotních buněk
- mitochondriální DNA-37 strukturních genů
- 1/3 genů -podjednotky OXPHOS, respirační řetězec produkující ATP
- Frekvence mutací u mitochondrií 10-20x vyšší než v jaderné DNA
- **mtDNA je nositelem mimojaderné dědičnosti**

Mitochondrální dědičnost

– Maternální

Mutace v mtDNA předává matka všem svým dětem(bez rozdílu pohlaví).

Otec ,pokud nese mutaci v mtDNA,ji nepřenáší do další generace

Při přenosu mutace v mtDNA nedochází k přesné segregaci jako u jaderné DNA.mtDNA se replikuje během buněčného dělení a náhodně se rozděluje do nově tvořených mitochondrií v dceřiných buňkách.

Přítomnost více než jednoho typu mtDNA v buňkách jedince se nazývá **heteroplazmie**

Mitochondriální onemocnění

- způsobené poruchou funkce mitochondrií, a to jak vrozené, tak i získané.
- Vrozené- způsobené mutacemi v genech v jaderné DNA (nDNA) či v mitochondriální (mtDNA)
- Získané- poruchy mitochondrií mohou být výsledkem infekce, užívání léků či vlivem negativních podmínek prostředí
- Poruchy v mitochondriálním metabolismu- zejména poruchy oxidativní fosforylace
- Mutace v mtDNA mají obvykle za následek problémy s buněčným dýcháním a ovlivňují hlavně tyto procesy
 1. Dýchací řetězec
 2. ATP syntázu, umožňující syntézu ATP
 3. Pyruvátdehydrogenázu- enzym rozkládající pyruvát
 4. Krebsův cyklus

Příklady mitochondriálních onemocnění

- Leberova dědičná optická neuropatie(LHON)
- Mitochondriální encephalopathie,laktátová acidóza a iktu podobné příhody(MELAS)
- Leighův sy(subakutní nekrotizující encephalomyopatie)
- Neurogenní svalová ochablost s ataxií a retinitis pigmentóza (NARP)
- Myoklonická epilepsie s „potrhanými“svalovými vlákny(MERRF)

Příznaky mitochondriálních onemocnění- obecně

- Degenerativní onemocnění mozku, srdeční svaloviny i kosterních svalů- encephalomyopatie
- nespecifické příznaky neurologického rázu- křeče, únava, svalové poruchy, poruchy zraku (poškození okohybných svalů nebo zrakového nervu), mozkové ischemie, demence a poruchy pohybu (ataxie).
- poruchy se mohou vyskytnout také v oblasti ledvin, jater, slinivky břišní, srdce(kardiomyopatie), vnitřního ucha
- někdy může být příznakem i šedý zákal nebo diabetes mellitus, častá je laktátová acidóza(nadměrné množství laktátu v těle)

Prenatální diagnostika monogenních onemocnění

- Plánované rodičovství
- Prekoncepční vyšetření- podmínkou pro prenatální diagnostiku je potvrzení příčiny onemocnění na mol.úrovni u postiženého(kauzální mutace), někdy vazebná analýza v rodině
- Invazivní vyšetření v graviditě- CVS, AMC
- Alternativa určení pohlaví plodu u onemocnění vázaných na pohlaví pomocí cffDNA v krvi matky- korelace s UZ !
- Indikuje klinický genetik- genetická konzultace

Prediktivní (presymptomatické) testování

Onemocnění s nástupem příznaků v dospělosti

Prediktivní testování

Predikce budoucího rizika rozvoje onemocnění (blížící se jistotě u některých onemocnění)

Dopady

- Zdravotní
- psychologické
- Sociální
- etické

Důvody prediktivního testování

- Zdravotní- včasná léčba, chirurgická intervence, preventivní opatření
- Osobní důvody-osvobození od nejistoty, životní plány: partnerské vztahy, rodičovství, výběr zaměstnání...
- Současný nebo budoucí prospěch členů rodiny(zejména potomků)
- Kombinace

Etické normy- dle WHO

- Všeobecná podpora, využití k prevenci nebo léčení
- Dobrovolnost- po předchozí adekvátní informaci, pouze s informovaným souhlasem
- Dostupnost- zletilým osobám i při absenci možností léčby, k předejití poškození testované osoby, nebo jejího partnera a rodiny. Genetické konzultace odpovídající charakteru diagnózy
- Testování nezletilých pouze za předpokladu zdravotního prospěchu (léčba, prevence)
- Zaměstnavatelé, pojišťovny, školy, státní a jiné instituce by neměly mít přístup k výsledkům testů .

Huntingtonova Choroba

– modelové onemocnění

(- jiná neurodegenerativní onemocnění, hereditární nádorové syndromy...)

Huntingtonova chorea

- Diagnostický test- výsledky mají dopad i pro ostatní členy rodiny
- Pochopení dopadu
- Prediktivní testy
- Protokolární postup

Protokolární postup

- Většinou zabere několik měsíců(3-6)
- Vstupní pohovor s genetikem
- Neurologické a psychologické, ev. psychiatrické vyšetření
- Odběr krve po písemném informovaném souhlase
- Osobní sdělení výsledků genetikem
- Následné podpůrné konzultace a sledování dle potřeby
- Žadatel má právo kdykoliv od testu odstoupit
- Vhodný doprovod partnera nebo jiné blízké osoby
- Kontakt na svépomocnou skupinu, informační materiály
- Test od 18 let, u nezletilých je nepřípustné
- Prenatální diagnostika je možná pouze u plodu pozitivně testované osoby

HCH- prevence pro plánování potomků

– Prenatální diagnostika

Možná pouze pokud rodič v riziku je již prediktivně otestovaný s pozitivním výsledkem

– Preimplantační genetická diagnostika

Vazebná analýza může umožnit prevenci i v situaci, kdy rodič ještě není prediktivně testovaný

Multifaktoriální dědičnost komplexní onemocnění a VV

- Genetická výbava+zevní vlivy- práh-nemoc
- Manifestace poruchy (vady) je závislá na přítomnosti nejméně 2-3 nealelických mutovaných genů v genomu, které rozhodují o predispozici k určitým faktorům zevního prostředí.
- Riziko- odvozené z populačního výskytu jednotlivých onemocnění či vad
- Riziko opakování dále závisí na závažnosti postižení, počtu postižených v rodině, pohlaví postižených ...

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

Multifaktoriální dědičnost-příklady

- Rozštěpy neurální trubice
- Rozštěpy rtu a patra
- Srdeční vady
- Pylorostenóza
- Vrozená luxace kyčlí
- Hypospadie
- Diabetes mellitus
- Epilepsie

Rozštěpy neurální trubice

- Multifaktorálně dědičná vývojová vada (riziko pro příbuzní I.st. asi 2 - 4%)
- BCH screening – AFP v séru matky v 16.t.g. – zvýšená hodnota!!!
- Prenat. Dg. UZ vyšetřením !
- Zvýšená hladina AFP v plodové vodě
- Primární prevence – kyselina listová – cca 0,8 mg denně 3-6 měsíců před početím a do konce 12.t.g.
- Populační riziko závisí na stavu výživy obyvatel

Rozštěpy rtu a patra

- Populační frekvence CLP 1/500-1/1000
- Většinou multifaktoriálně dědičná vada
- U chromosom. trisomií (+13,+18)
- Syndromy asociované s CL/CP/CLP
- (van der Woude sy, EEC sy, Pierre Robin sequence...)
- Prenatální dg. UZ vyšetřením není zcela spolehlivá
- Prevence – kyselina listová

Rozštěpy rtu a patra- empirická rizika rizika

Relationship to index case	CLP	CP
Sibs (overall risk)	4%	1,8%
Sib (no other affected)	2.2%	
Sib(2 affected sibs)	10%	8%
Sib and parent affected	10%	
Children	4,3%	3%
Second-degree relatives	0,6%	

Vrozené srdeční vady

- 0,5 - 1% u živě narozených dětí
- Etiologie většinou není jasná
- Asi u 3% součást vrozené chromosomové aberace (+21,+13,+18, 45,X, 18q-, 4p-, del 22q11 Di George sy)
- Některé syndromy s mendelovskou dědičností jsou spojené se srdeční vadou (Holt-Oram, Williams, Noonan, Ivemark...

VCC-empirická rizika opakování pro další dítě- dle typu vady

vada	postiž. souroz.	postiž. rodič.
Defekt komorového septa	3%	4%
Ductus art.patens	3%	4%
děfekt síňového septa	2,5%	2,5%
Fallotova tetralogie	2,5%	4%
Stenosa a. pulmonali	2%	3,5%
Koarctace aorty	2%	2%

VCC-empirická rizika opakování pro další dítě - dle výskytu v rodině

	riziko v%
více než 2 postižení příbuzní prvního stupně	50
izol. případ - sourozenec	2 - 3
příbuzný 2. stupně	1 - 2
postižený otec	2 - 3
postižená matka	5
dva postižení sourozenci	10

UZ-prenatální kardiologie-21.t.g.

- 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)

Vrozená pylorostenosa

- Vrozené zúžení vrátníku(pylorus),zbytnění hladkého svalstva vrátníku a celého žaludku
- Častá VVV dětského věku
- Postihuje chlapce v poměru 1:150 a je u nich 5x častěji než u dívek,nejčastěji je u prvorozených chlapců

Vrozená luxace kyčelního kloubu

- Mezi postiženými převažují dívky
- Nejde o klasické vykloubení, ale o narušení vývoje kloubů
- Příčina vzniku není jednoznačně známá
- Patří k nejčastějším VVV

Monogenní x multifaktoriální dědičnost

Monogenní choroby

V časném věku

Bez ohledu na prostředí

Někdy ovlivněny pohlavím

Penetrance vysoká

Frekvence nízká

Multifaktoriální choroby

Pozdější věk

Kombinace genetických faktorů a prostředí

Postupný rozvoj

Penetrance nekompletní

Frekvence vysoká

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)

Učinek teratogenu závisí na:

- Dávce
- Délce působení
- Času působení
- Genetické výbavě plodu i matky

Dávka a délka působení

- Jednotlivá dávka v graviditě znamená daleko menší riziko pro plod než dlouhodobé a pravidelné užívání
- Nízká dávka má menší vliv jako dávka vysoká – prahový efekt

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

Jednotlivá kritická období

- 3.-6. týden - CNS, srdce
- 4.-7. týden - končetiny a oči
- Konec 6.-8. týden - zuby
- Konec 6.- začátek 12. týdne - patro
- Polovina 7.-12. týden - zevní genitál
- 4.-12. týden - uši

Mezi 5.-7. týdnem - nejvíce senzitivní období

Záření

- Vliv mutagenní
- Vliv teratogenní - růstová retardace, velké VVV až smrt plodu
- Hraniční dávka 100-500mSV
- Teratogenní dávka >500mSV
- Běžná vyšetřovací rtg. dávka 0,01 mSV

Hypertermie

- Příčina - hyperpyrexie při infekci, zaměstání ,sauna, slunění
- VVV- defekty neurální trubice, mikroftalmie, hypoplasie středové části obličeje, PMR

Léky

Genetická výbava plodu i matky ovlivňuje:

- Placentární transport
- Absorpci léku
- Metabolismus
- Distribuci
- Vazbu na receptory

Rozdělení léků pro praxi do kategorií

- A
- B
- C
- D
- X

— Food and Drug Administration, 1980

Nejčastěji zmiňované léky s teratogenním účinkem

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

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

Thalidomid

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

Hydantoinátový syndrom

- Mírná faciální stigmatisace, hypoplasie středové 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

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

Warfarin

- Kumarinové antikoagulans
- Faciální dysmorfie - hypoplasie nosní chrupavky
- Defekty CNS

Obecná pravidla léčby žen

- Pamatovat, že ženy ve fertilním věku mohou být těhotné
- Vyhýbat se lékům s prokázaným teratogenním účinkem či se zajistit účinnou antikoncepcí
- Volit starší dlouhodobě prověřené preparáty a raději jen monoterapii

Infekce

- Toxoplasmosa
- Rubeola
- Cytomegalovirus
- Herpes viry
- Others (enteroviry, parvoviry, HIV, příušnice, spalničky, syfilis)

zkratka

TORCH

Toxoplasmosa

Riziko fetální infekce a poškození se mění s délkou gravidity

1. trimestr – riziko infekce 4-15%, hrozí ale těžší postižení (encefalitida, hydrocefalus, hepatitis, ascites)

2. trimestr – riziko infekce 30%, postižení těžší až lehké (ložiska v CNS, hydrocefalus, event. příznaky postižení chybí a projeví se později v dětství nejčastěji jako chorioretinitis)

3. trimestr – riziko infekce 60%, děti klinicky po porodu v pořádku

❖ Průkaz akutní toxoplasmosy

- Serokonverze nebo podstatný vzestup protilátek (3 týdny odstup)
- Positivní IgG při negativním IgM v prvních 2 trimestrech = chronická infekce matky bez rizika pro plod (ve 3. trimestru však nutné ještě došetřit, pro možnost infekce v počátku grav.)
- Avidita protilátek (nejčastěji IgG) je vysoká u chronické infekce a vylučuje infekci v posledních 3 měsících.
- DNA analýza (PCR) + serologie

❖ Prenatální diagnostika- Invazivní vyšetření- AMC nebo kordocentéza

- Dříve vyšetřování protilátek z krve plodu
- Nyní PCR a současně UZ sledování plodu

Rubeola

- VCC (persistující ductus arteriosus, hypoplasie a stenosa arterie pulmonalis, defekty septa, Fallotova tetralogie)
- Postižení oka (katarakta, glaukom, mikroftalmie až slepota)
- Postižení sluchu
- Mentální retardace
- Žloutenka, hepatosplenomegalie

- Prevence – očkování

Cytomegalovirus

- Primoinfekce či reaktivace latentního viru event. infekce jiným kmenem CMV
- Při primoinfekci je riziko přenosu na plod cca 40% a riziko klinického postižení 10-15%, závažnost různá.
- Příznaky – poškození CNS s následnou PMR, IU růstová retardace, hluchota, hepatosplenomegalie
- Prenatální diagnostika – serologie, DNA-PCR, invazivní vyšetření-DNA-PCR

Varicella zoster

- Kožní léze, ulcerace, jizvení až defekty končetin
- Poškození CNS, PMR
- Oční vady

- Prenatální dg. - serologie, DNA-PCR, invazivní vyšetření-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 lékařská péče...

Fenylketonurie

- DPM, dědičnost AR, incidence 1/10000
- V důsledku deficitu enzymu fenylalaninhydroxylasy nebo kofaktoru tetrahydrobiopterinu nedochází k přeměně aminokyseliny fenylalaninu na tyrozin. Příznaky – zvracení, zapáchající moč myšinou, suchá světlá pokožka, plavé vlasy, křeče, změny EEG, PMR.
- Detekce – novorozenecký screening
- Léčba – celoživotní dieta s nízkým obsahem fenylalaninu

- Nedodržování diety v graviditě
 - ✓ růstová retardace
 - ✓ mikrocefalie
 - ✓ VCC
 - ✓ mentální retardace

Diabetes melitus

- Při dlouhotrvající metabolické poruše, špatně kompenzované a s vaskulárními komplikacemi je riziko VVV pro plod 2-3x vyšší
- Diabetická embryopathie
 - CNS - anencefalie, mikrocefalie
 - kardiovaskulární a genitourinární VVV
 - skelet - syndrom kaudální regrese
 - obličej - rozštěpy, postižení oční
- Je-li glykemie před početím a v graviditě udržována v mezích normy, klesá riziko vrozených vad na úroveň běžné populace

Teratogeny- genetické poradenství

- **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- dle platné legislativy**

V případě dotazů mě můžete kontaktovat e-mailem
soukalova.jana@fnbrno.cz