

Lékařská genetika – klinika
VL seminář 2019/2020

Témata

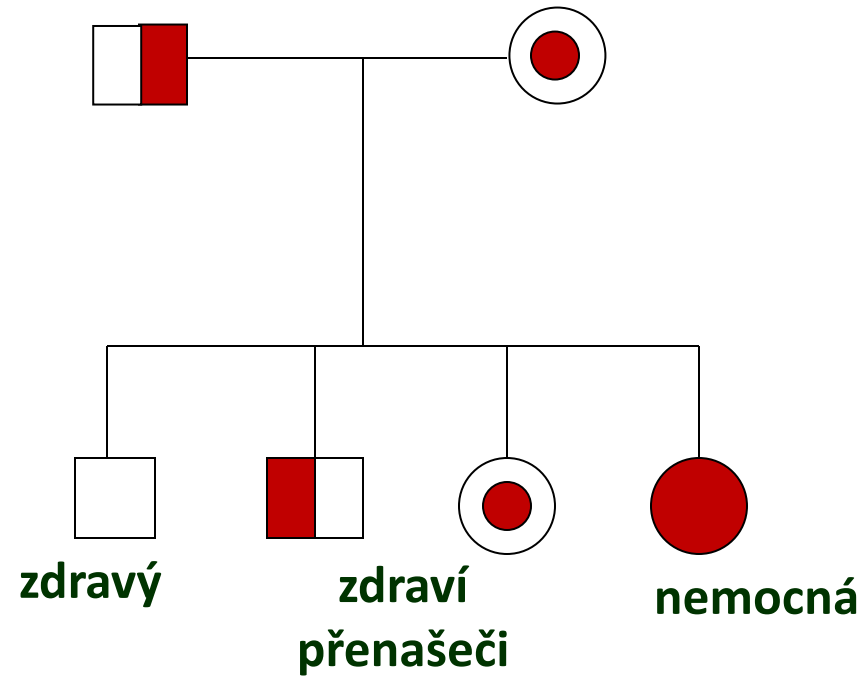
- Lékařská genetika - genetické poradenství, etické a právní aspekty
- Primární a sekundární genetická prevence
- Vrozené chromozomové aberace - klinické projevy
- Reprodukční genetika – genetické vyšetření párů s poruhou reprodukce
- Prenatální diagnostika
- Novorozenecký screening a časná postnatální diagnostika
- Monogenně dědičná onemocnění
- Hereditární nádorová onemocnění
- Komplexní dědičnost, teratogeny

Historie

- Gregor Mendel poprvé veřejně představil výsledky svých výzkumů s křížením rostlin 8. února a 8. března 1865.
- Publikum tehdy jeho přednášku nepochopilo. Většina posluchačů neměla tušení, o čem mluví.
- 1965 Brno – Janáčkovo divadlo
Konference k oslavě 100. výročí od zveřejnění Mendelových objevů
- 1967 – vzniká obor Lékařská genetik
(věstník MZ)

Lékařská genetika 1967...

- Anamnéza
- Genealogie
- Karyotyp
- ↓
- **Genetická prognóza**



Lékařská genetika 2019....

- Anamnéza
- Genealogie
- Karyotyp
- Molekulární cytogenetika – FISH, MLPA, array-CGH
- DNA analýza- scoring nejčastějších mutací, analýza hot spot oblastí, nepřímá analýza DNA...
Sekvenování dle Sanger, MLPA,
NGS – MPS, WES,
celogenomové sekvenování....



- **Genetická prognóza**

Lékařská genetika

- Aplikace genetiky v diagnostice a léčebně preventivní péči
- Lékařská genetika se zabývá diagnostikou dědičných chorob
- Lékařská genetika se věnuje nejen jejich medicínským, ale i sociálním a psychologickým aspektům.
- Stejně jako ve všech ostatních oblastech medicíny i v lékařské genetice je zásadní stanovit správnou diagnózu a poskytnout vhodnou péči.
- Péče musí zahrnovat nejen pomoc postiženému jedinci, ale i členům rodiny, kteří by měli porozumět povaze a důsledkům onemocnění.

Genetické poradenství

- Kombinuje stanovení rizik s psychologickou a edukační činností.
- Vyvinulo se v novou zdravotnickou profesi.
- Věnuje se péči o pacienty s geneticky podmíněným onemocněním a jejich rodiny.
- Kromě přímého kontaktu s pacienty zajišťují kliničtí genetici potřebnou laboratorní diagnostiku, identifikují pacienty/příbuzné pacientů, u kterých je zvýšené riziko vzniku nebo přenosu geneticky podmíněného onemocnění.

Genetická onemocnění

- Vrozené chromosomové aberace
- Monogenní onemocnění
Mitochondriální onemocnění
- Komplexní onemocnění/VV
multifaktoriální, polygenní

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 těchto 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.
- ČAVO, Specializovaná centra, Evropské referenční sítě (ERN)

Genetické pracoviště

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

Doporučení ke genetickému vyšetření

- rodiny s výskytem dědičného onemocnění, chromosomové aberace, vývojové vady
- páry léčené pro poruchy reprodukce
- těhotné ženy se zvýšeným rizikem postižení plodu
- příbuzenské páry
- osoby se zvýšeným rizikem indukovaných mutací (vliv zevního prostředí)
- dárci gamet
- pacienti s onkologickým onemocněním

Genetická konzultace- shromáždění informací

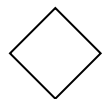
- Osobní anamnéza
- Rodinná anamnéza
- Genealogické vyšetření, sestavení minimálně třígeneračního rodokmenu – informace o zdravotním stavu jednotlivých členů rodiny
- Etnické informace • Konsanguinita • (Nonpaternita)
- Informovaný souhlas



muž



žena



neznámé pohlaví



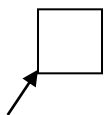
postižený



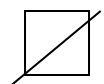
nepenetrující
přenašeč



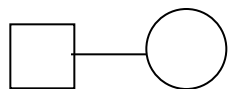
přenašeč



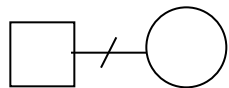
proband



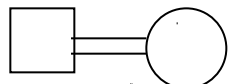
zemřelý jedinec



sňatek



rozvod



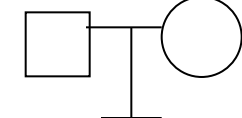
konsanguinita



monozygotní dvojčata



dizygotní dvojčata



potomstvo

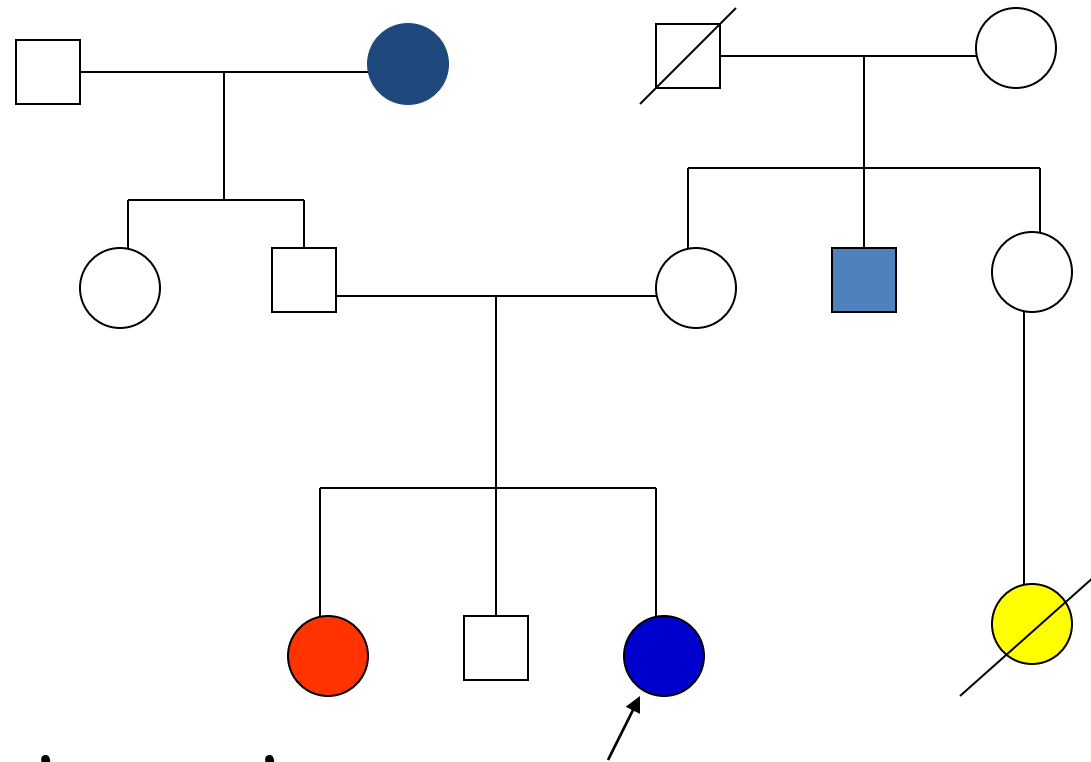


potrat



mrtvě narozené dítě

Rodokmen



● Rozštěp rtu a patra

● Úmrtí novorozence

■ Syndaktilie

● Epilepsie

● Vrozená srdeční vada

Klinickogenetické vyšetření

- Somatické odchylky – stigmatizace – atypická vizáž
- Atypické chování, neprospívání...
- Vrozené vývojové vady
- Psychomotorický vývoj
- Mentální retardace
- Dermatoglyfy

Indikace laboratorních a dalších odborných vyšetření

- Cytogenetika
- Molekulární cytogenetika
- DNA/RNA analýza

- Specializovaná vyšetření – kardiologie, neurologie,....

Možnosti genetických vyšetření

- Moderní diagnostické postupy umožňují paralelní analýzu skupiny pacientů a desítek nebo stovek genů, případně analýzu celoexomovou či celogenomovou.
- Nové typy genetických vyšetření lze využít pro diagnostiku tzv. heterogenních skupin onemocnění, kdy klinický obraz nemoci u pacienta může být spojen s patogenními sekvenčními variantami ve více genech nebo pro diagnostiku extrémně vzácných nemocí.
- S rozvojem nových postupů molekulární biologie využívaných v diagnostice dědičných chorob je třeba se vyrovnat také s novými skutečnostmi, které provázejí interpretaci získaného obrovského množství dat •
- Závěr není vždy jednoznačný, vyžaduje další „in silico“ analýzy, funkční testy získaných dat a tedy i spolupráci s odborníky v oblasti bioinformatiky
- Zařazení jednotlivých variant nemusí být trvalé, je spojeno se stupněm aktuálních znalostí v dané oblasti.
- Klinické využití těchto dat je postupné a mnohem pomalejší a může se v průběhu času měnit. To vede k nutnosti opakovaných analýz již dříve řešených diagnostik a jejich aktualizace ve světle nových poznatků a klade další nemalé nároky na lékaře všech oborů i klinické genetiky, molekulární biologie a bioinformatiky.

V tomto směru musí být informováni nejen ošetřující lékaři pacienta, ale i pacient a jeho rodina.

- Diagnostický proces tedy nemusí být jednorázovou záležitostí, může se jednat o proces dlouhodobý, který v průběhu času může vydat i rozporuplné výsledky.
- 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 odborného lékaře, pro klinického genetika a genetické poradenství, pro molekulárního biologa.
- Náhodné nevyžádané nálezy

Co referovat? (klinickému genetikovi, lékaři specialistovi, pacientovi)

Možnosti genetických vyšetření

- rámci genetického poradenství před laboratorním genetickým vyšetřením musí být nyní 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
- Informovaný souhlas
- Genetické poradenství

Legislativa

- Zákon 372/2011

Zákon o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování
(zákon o zdravotních službách)

- Zákon 373/2011

Zákon o specifických zdravotních službách

- Úmluva o lidských právech a biomedicíně z roku 1996 (96/2006 Sb.)
- Doporučení odborných společností • www.slg.cz

Zákon o specifických zdravotních službách 373/2011 v akt. znění, oddíl 6, §28

- Znalost základních genetických zákonitostí je nezpochybnitelnou nutností pro lékaře libovolné specializace. Spolupráce kliniků všech medicínských oborů s lékaři se specializací v lékařské genetice je v moderní medicíně standardním postupem ukotveným i v české legislativě:
- Pokud lze z genetického laboratorního vyšetření předpokládat diagnostický závěr, podle něhož lze očekávat závažný medicínský dopad na zdraví embrya, plodu nebo vyšetřované osoby, včetně budoucích generací, nebo na zdraví jejich geneticky příbuzných osob, poskytovatel vždy doporučí genetické poradenství lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika, a to před a po vyšetření.
- Genetické poradenství podle věty první poskytovatel doporučí rodičům embrya nebo plodu, zákonnému zástupci nebo opatrovníkovi vyšetřované osoby, vyšetřované osobě a dotčeným geneticky příbuzným osobám.
- Pokud je cílem genetického laboratorního vyšetření analýza získaných somatických změn v lidském genomu, není nutné provádět genetické poradenství lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika.“

Genetická prognóza

- Konzultace s klinickým genetikem
- Stanovení přesné klinické diagnózy (ve spolupráci s dalšími odborníky)
- Potvrzení klinické diagnózy na „molekulární úrovni“ (analýza cytogenetická, analýza DNA)
- Genetická prognóza pro rodinu:
 - 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?
 - genetická prevence
 - Nedirektivní postup – nabízíme rodině možnosti vyšetření
- Maximum informací
- Postup volí vždy rodina, genetik informuje a pomáhá realizovat vybraná

Prevence v lékařské genetice

- Primární
- Sekundární

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
- Očkování proti zarděnkám, prevence dalších infekcí (toxoplasmosa..)
- Prekoncepční a perikoncepční péče
- Vitamínová prevence rozštěpových vad

Primární genetická prevence

- Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře nebo specialisty
- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Kontracepce
- Sterilizace
- Adopce
- Dárcovství gamet

Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě – prenatalní diagnostika a časná postnatální diagnostika

Sekundární genetická prevence

- Genetické poradenství
- Prenatální screening vrozených vad a chromosomových aberací
- Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika
- Preimplantační diagnostika
- Prenatální a perinatální management těhotenství ze zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí
- Prenatální terapie - pokud je možná

Sekundární genetická prevence

- Předčasné ukončení těhotenství
- Postnatální screening
- Presymptomatický screening
- Zábřana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- Postnatální vyšetření, péče a terapie
- Retrospektivní genetické poradenství

Vrozené chromozomové aberace klinické projevy

Aberace chromosomů

Vrozené chromosomové aberace

- 20 – 50% všech početí
- 50 – 60% abortů v trimestru
- 0,56 - 0,7 % živě rozených dětí

získané CHA:

- onkocytogenetika,
- rizikové prostředí
- rizikové nebo dlouhodobě podávané léky

Vznik VCA

- 20% zděděné
- 80% de novo

Frekvence VCA

- Živě narození 0,56 - 0,7%
- Balancované 1/3
- Nebalancované 2/3
- Spontánně potracené plody 50%
- Mrtvorozené děti 11,1%
- Novorozenci s vývoj. vadou 15%
- Nedonošení 2,5%

VCA- selekce, riziko SA

- Plod s normálním karyotypem 10-15%
- Plod s VCA 93%
- Downův syndrom 75%
- Edwardsův, Patauův syndrom 95%
- Turner syndrom až 99%
- VCA strukturní balancované 16%
- VCA strukturní nebalancované 86%

Typy VCA

- Numerické
- Strukturní

- Autosomů
- Gonosomů

- Balancované
- Nebalancované

Možnosti cytogenetického vyšetření VCA

- Prenatální

- Postnatální

Materiál pro cytogenetické vyšetření VCA

- buňky plodové vody
- choriové klky
- placenta
- pupečnicková krev
- tkáně potracených plodů

- periferní krev (+ Heparin)
- vzorky různých tkání (biopsie kožní, stěry
bukální sliznice..)

Indikace k postnatálnímu stanovení karyotypu

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

Indikace k vyšetření ZCA

- práce v rizikovém prostředí – preventivní vyšetření v některých profesích (např. zdravotnictví - onkologie)
- chemoth, radioth, imunosupresivní th, případně jiná dlouhodobě podávaná th. – především před plánováním rodičovství
- syndromy se zvýšenou instabilitou chromosomů (NBS, Fanconi anemie, Bloom sy...) – diagnostika a sledování nemocných případně nosičů

Indikace k prenatálnímu cytogenetickému vyšetření

- Positivní screening (kombinovaný, biochemický, integrovaný)
- Patologický ultrazvukový nálezn u plodu - susp. vývojová vada / vady
- Nosičství balancované chromosomové aberace obvykle u jednoho z rodičů
- Chromosomová aberace v rodině- předchozí dítě apod.
- ??Vyšší věk rodičů?? – relativní indikace při současných možnostech screeninových vyšetření

Numerické VCA

- Jiný počet než 46 chromosomů

Aberace autosomů

- Downův syndrom - 47,XX,+21, 47,XY,+21
- Edwardsův syndrom - 47,XX(XY),+18
- Patauův syndrom - 47, XX(XY), +13

Aberace gonosomů

- Turner syndrom - 45,X
- Klinefelterův syndrom - 47,XXY

M. Down, +21

- 1/800 novorozenců, 1/28 - SA
- androtropie 3:2
- 75% plodů s trisomií 21 se potratí
- 95%- prostá trisomie, 5% translokace
- prenatálně - BCH screening, UZ NT, NB, VCC, diskrepance FL/BPD, VVV?

- Postnatálně asi 1/3 srdeční vada, typicky A-V kanál, typická kraniofaciální dysmorfie, malá postava, PMR, příčná dlaň. rýha, hypotonie, časté infekce, ALL, další vrozené vývojové vady

Downův syndrom

- IQ 25-50
- malá zavalitá postava
- kulatý obličej
- mongoloidní oční štěrby
- hypertelorismus
- široký kořen nosu
- kožní řasa na zátylku
- malá ústa, velký jazyk
- opičí rýhy HK
- další

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

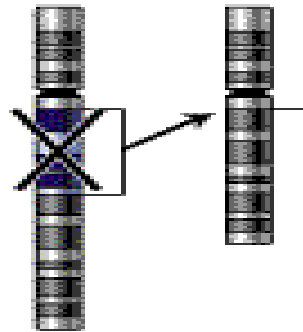
- oboustranný rozštěp rtu a patra
- kožní defekty ve vlasaté části hlavy
- vrozené vady mozku (holoprosencephalie)
- micro-anophthalmia
- hexadactilie
- VCC a jiné

Strukturální aberace

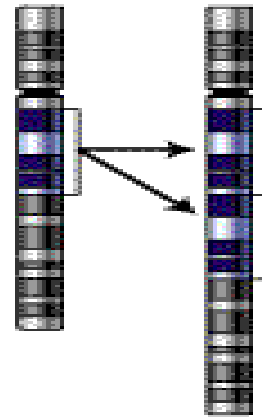
- chybění či přebývání části genetického materiálu kteréhokoli chromosomu, atypická struktura - vedle sebe se dostanou části genetického materiálu, které tam za normálních okolností nepatří - poziční efekt
- částečné-parciální delece
- parciální trisomie
- inverze, inzerce, duplikace....

Types of mutation

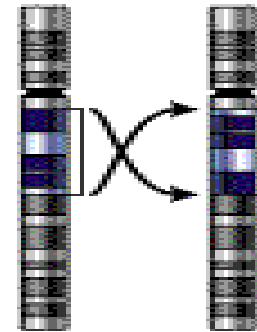
Deletion



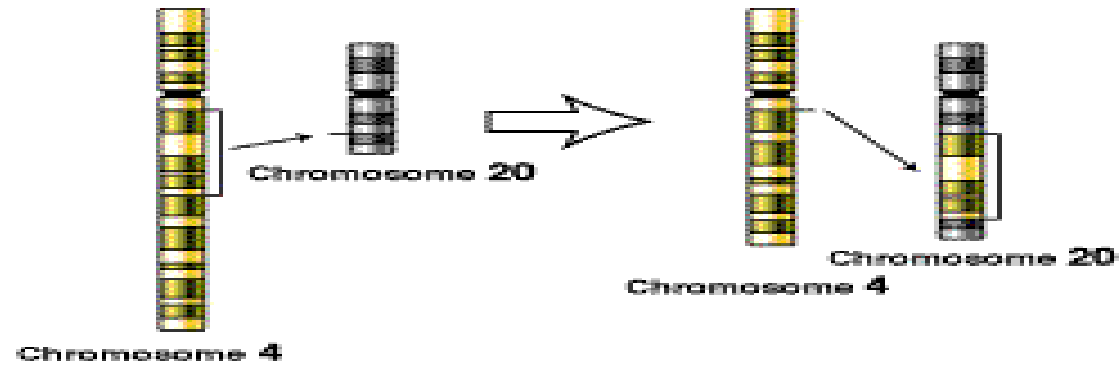
Duplication



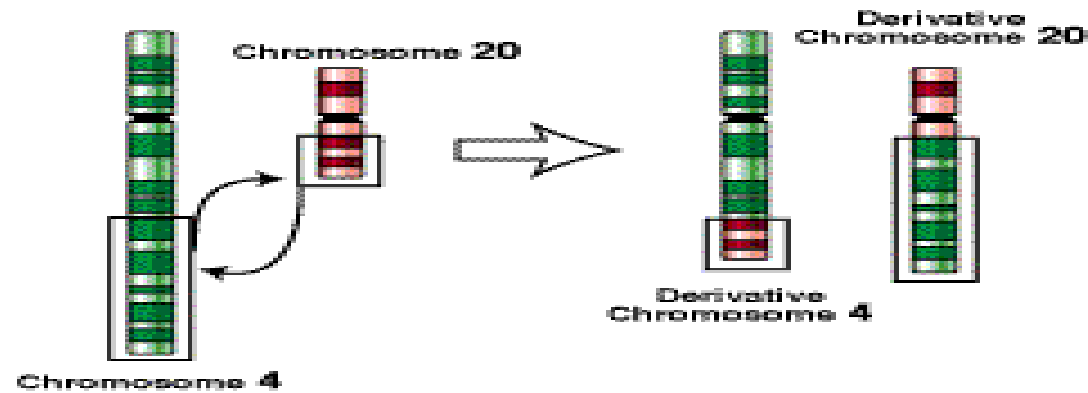
Inversion



Insertion



Translocation



Syndrom Wolf-Hirshorn, 4p- 46,XX(XY),4p-

- těžká mentální retardace, typická kraniofaciální dysmorfie - hypertelorismus, hruškovitý nos, kapří ústa, pre- a postnatální růstová retardace, neprospívání
- další přidružené vývojové vady - srdeční, urogenitálního traktu...

Syndrom Cri du chat, 5p- 46,XX(XY),5p-

- anomálie hrtanu způsobuje typický pláč podobný kočičímu mňoukání (jen v kojeneckém věku)
- nízká PH a PD, mentální retardace, malý vzrůst, neprospívání, měsíčkovitý drobný obličej, antimongoloidní postavení očních štěrbin, mikrocephalie
- další VVV - končetin, VCC...

Cri du chat (5p-)

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

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
- prenatálně - hydrops foetus, hygroma coli
- postnatálně - lymfedém nártů a bérců, pterygium coli, VCC - koarktace aorty, malý vzrůst (léčba STH), další VVV, hypogonitalismus, 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
- azoospermie, 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

46,XX, male

- většinou translokace Yp - často na X chromosom, může být kamkoli
- klasickou cytogenetikou nelze tento malý úsek najít - nutno doplnit molekulárně cytogenetické metody (FISH) nebo DNA analýzu (SRY)
- normální mužský fenotyp, rysy Kliefelterova syndromu, sterilita, reprodukční problémy

46,XY,female

- Syndrom gonadální dysgenese - hypoplastická děloha a vagina většinou přítomny + dysgenetické gonády, amenorhea, ale po hormonální substituci mohou menstruovat! KARYOTYP!
- fenotyp normální ženský
- CAVE - malignita gonád (dříve-před 20 rokem)
- Syndrom testikulární feminizace - většinou slepě zakončená hypoplastická vagina, gonády - testes - často zjištěno při operaci inq. hernie, amenorhea, sy androgen-insensitivity - mutace SRY genu - možná částečně DNA dg.
- fenotyp normální ženský
- CAVE - malignita gonád (později- po 20 roce)

Mikrocytogenetika

Molekulární cytogenetika

- FISH (fluorescenční in situ hybridizace), M-FISH(mnohobarevná FISH), SKY (spektrální karyotypování), CGH (komparativní genomová hybridizace), array-CGH
- submikroskopické změny (**mikrodelece nebo mikroduplikace, marker chromosomy, složité přestavby**, vyhledávání typických změn v onkologii...)
- rychlá diagnostika v časové tísní, v graviditě
- vyšetření v metafázi i interfázi

Syndrom Di George

- Velo - Kardio- Faciální syndrom
- CATCH 22
- del 22q11
- 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

- Hypotonie, hypotrofie, poruchy příjmu potravy v kojeneckém věku
- PMR, malá postava, obesita, hyperfagie, akromikrie, hypogonadismus později
- mikrodele delece 15q11-12 paternální

Prader-Willi syndrom

- Snížená aktivita plodu
 - Neprospívání kojenců
 - Hypotonie novorozenců
 - Obesita
 - Hperfagie, 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

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

Klinický význam přestaveb telomer

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

Prenatální diagnostika VCA

- **Screeningové vyšetření (celoplošné)**
biochemický screening I. trimestru,
biochemický screening II. trimestru
integrovaný a kombinovaný screening
screening UZ

Vyšetření cílené (invazivní)

CVS

AMC

Kordocentéza

Specializovaný UZ

Biochemický screening

I. trimestr

- 10.-13.t.g. dle UZ
- PAPP-A, free beta HCG
- UZ - nuchální projasnění (NT v mm), přítomnost-osifikace nosní kůstky (NB+/-)
- Riziko M. Down (+21)
- Výpočet individuálního rizika pro těhotenství - počítačový program
- Hranice - riziko **1/100** - pozitivní screening
- 1/100-1/1000- atypický-dop.: integrovaný test, NIPT

Biochemický screening

II. trimestr

- 16.-18.t.g. dle UZ
- Riziko M. Down (+21), syndrom Edwards (+18), NTD, syndrom Smith-Lemli-Opitz
- Výpočet individuálního rizika pro těhotenství - počítačový program
- Hranice - riziko **1/250** - pozitivní screening

Integrovaný screening

- Věk těhotné 25,8
 - T.G. 1. odběr 12+6 (US)
 - T.G. 2. odběr 15+6
- AFP 29,8 – 0,97 MoM
uE3 3,45 – 0,96 MoM
Total hCG 48,5 – 1,48 MOM
PAPP-A 4,1 – 1,16 MOM
NT 1,3 mm – 1,01 MoM
- Riziko DS k věku matky – 1/1300
 - Individuální kombinované riziko DS - 1/15 000
- Integrovaný screening negativní

Neinvazivní prenatální testování-NIPT

- Volná fetální DNA v plasmě matky (původ fetální DNA je z placenty)
- Detekce +21, event. +18,+13, aneuploidie gonosomů, analýza všech aneuploidií i mikródelečních syndromů
- Vyšetření po 10.-11. týdnu těhotenství • Poměrně vysoká cena • Vysoká spolehlivost 98-99%
- Patologický náález je nutno ověřit invazivním vyšetřením
- Jiné využití:
 - RhD plodu
 - Pohlaví plodu
 - Monogenně dědičné onemocnění plodu – de novo mutace, paternální mutace, AR dědičné nemoci?

UZ screening

- **10-13.t.g.** - délka těhotenství, počet plodů, srdeční akce, základní anatomie plodu, projasnění na krčku plodu NT, přítomnost nosní kůstky NB+/- k hodnocení riziko Downova syndromu u plodu)
- **20.t.g.** - poznatelné vrozené vývojové vady a nepřímé známky VCA, velikost plodu, množství plodové vody, srdeční akce
- **21.t.g.** - vrozené srdeční vady
- **Vyšetření by měl vždy provádět specialista**

Invazivní postupy

- CVS - odběr choriových klků - po 10.t.g.
- AMC - odběr plodové vody
- Časná AMC - 12-14.t.g.
- Klasická AMC 15-18.t.g.
- Pozdní AMC
- Kordocenteza - odběr fetální krve z pupečníku
- Placentocenteza

Prenatální vyšetření VCA

- Karyotyp plodu
- QF-PCR:
 - vyšetření nejčastějších početních změn chromosomů 13, 18, 21, X a Y (15,16,22) výsledek za 24-48 hodin
 - Indikace: • vysoké riziko • časová tíseň • neúspěšná kultivace • potracené plody • (na žádost pacientky - za úhradu)
- Vyšetření array-CGH,NGS....při patol. UZ nálezů a normálním karyotypu...postupně u všech pacientek?

Genetická indikace UUT

- 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.**
- Genetické důvody
 - 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 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, DNA analýza rodičů při monogenně dědičném onemocnění.

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

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

Genetické poradenství a genetické vyšetření u poruch reprodukce

- 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?

Páry s poruchou reprodukce Indikace ke genetickému vyšetření

- více než 1 rok neúspěšná snaha o otěhotnění při pravidelném styku
- 2 a více spontánních potratů

Genetické příčiny poruch reprodukce

- Vrozená chromosomální aberace
- Monogenně dědičné onemocnění
- VVV, multifaktoriálně dědičné onemocnění
- Zvýšená tendence ke spontánním potratům v rámci dědičných trombofílií
- Poruchy spermatogeneze na základě poruchy v genetickém materiálu

Genetická vyšetření u pacientů s poruchou reprodukce

- **Genetické poradenství - genealogie, anamnesa**
- **Cytogenetická vyšetření**
- Karyotyp (všichni pacienti s poruchou reprodukce)
- Získané chromosomální aberace (rizikové pracovní prostředí, léčba cytostatiky v anamnese apod.)
- **Molekulárně genetická vyšetření**
- CFTR gen (gen pro cystickou fibrosu) - zátěž v rodině - např. neobjasněná úmrtí dětí, opakované záněty plic, středního ucha..., prevence u nejčastějšího vážného AR dědičného onemocnění při opakovaných potratech nebo po opakované neúspěšných cyklech umělého oplodnění, muži s patologickým spermiogramem)
- trombofilní mutace (Leidenská mutace - faktor V, Prothrombin-faktor II - G20210A(ženy s opakovanými spontánními potraty a fetálními ztrátami)
- oblast Yp AZF a,b,c - muži s těžkou oligospermií a azospermií (počet spermií max 5mil/ml)

Vrozené chromosomální aberace
se vyskytují s populační
frekvencí 0,6%.

U osob, vyšetřovaných pro
poruchu reprodukce se uvádí
riziko asi 10ti násobné (6-7%).

Trombofilní mutace

- Zvýšené vrozené riziko k hlubokým žilním trombózám, náhlým cévním příhodám ischemickým a emboliím i v mladém věku, dále zvýšené riziko opakovaných fetálních ztrát, IUGR, infarktů placenty, HELP syndromu, mrtvěř. dětí - f V a II
- MTHFR mutace C677T - porucha metabolismu kyseliny listové, SA především v I. trimestru

Leidenská mutace G1691A f V

- frekvence v bílé evropské populaci asi 5 - 9%
- AD dědičnost
- zvýšení rizika tromboembolismu 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, abrupce, preeklampsie, IUGR
- riziko časných SA není potvrzeno

Mužská sterilita

- Oligoasthenoteratospermie - azoospermie
- Chromosomální aberace
- Mikrodelece Yq11,23 -DAZ gen - AZF oblast (DAZ - deletovaný při azoospermii)
- CFTR gen - mutace, alela 5T v nekódující oblasti intronu 8 - CBAVD (kongenitální uni- nebo bilaterální atresie vas deferens)

CFTR gen

- Nosiči mutací a některých polymorfismů mají poruchu spermatogenese (5T - CB/UAVD)
- Pacienti s CF - příčina mužské sterility
- Nosiči v populaci 1/27, nosiči mezi muži s patologickým spermiogramem (SPG) 1/19 (symptomatictí heterozygoti?)
- Nejčastější monogenně dědičné onemocnění - preventivní vyšetření před IVF, po opakovaných SA, případně po neúspěších IVF

Mikrodelece oblastí AZF a,b,c genu DAZ

- Asi u 4-5% infertilních mužů
- Asi 15-18% u azoospermie
- Při využití metod IVF a mikromanipulace a mikrochirurgie přenos poruchy reprodukce na syny

Novorozenecký screening

- NS je aktivní celoplošné vyhledávání choroby v jejím preklinickém stádiu
- Analýza suché kapky krve na filtračním papírku odebrané standardním způsobem z patičky novorozence
- Zakladatel prof. Robert Guthrie 1916-1995 • Screening fenylketourie USA od 1963

- Onemocnění vyhledávaná v rámci novorozeneckého laboratorního NS od 6/2016
 - dědičné poruchy metabolismu (DPM) 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 karnitinacylkarnitintranslokázy (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)
 - Jiné • Cystická fibrosa
- kumulativní riziko všech screenovaných onemocnění 1/1200
- www.novorozeneckyscreening.cz

Postnatální genetické vyšetření

- časná diagnostika
- dispenzarizace
- specializovaná péče
- interdisciplinární spolupráce

Presymptomatické testování

- choroby s pozdním nástupem příznaků
- hereditární nádorová onemocnění

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 atrofií (nosiči v ČR asi 1/60-80)
- Vyšetření nejčastější příčiny AR dědičné nesyndromové poruchy sluchy (gen GJB2)
- Vyšetření nosičství dispozice pro další častější AR a XR dědičná onemocnění

Monogenní dědičnost

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

Monogenní 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

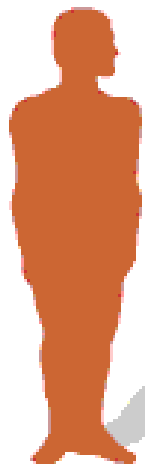
Typy monogenní dědičnosti

- **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 má postiženého jednoho rodiče
- Riziko opakování pro potomky postiženého je 50%
- Vertikální přenos onemocnění v rodině
- Zdraví členové rodiny mají zdravé potomky

*AFFECTED
FATHER*



*NORMAL
MOTHER*



D n

n n

D n

n n

D n

n n



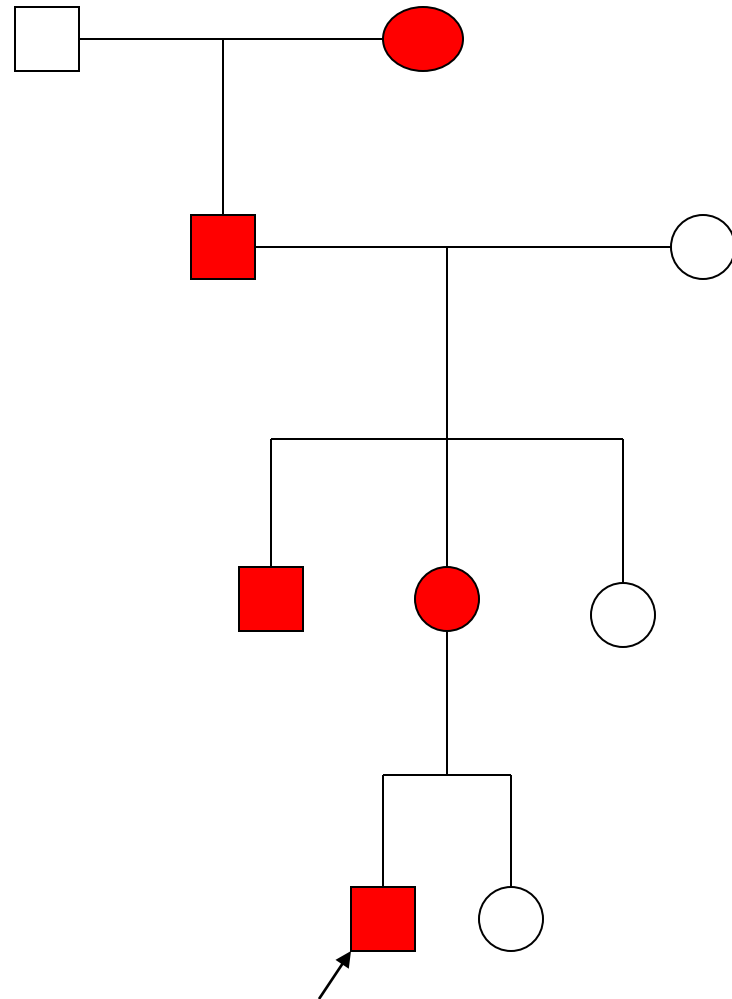
*AFFECTED
female*

*NORMAL
male*

*AFFECTED
male*

*NORMAL
female*

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 noduli**
- **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**

Achondroplasie

- **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)**

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**

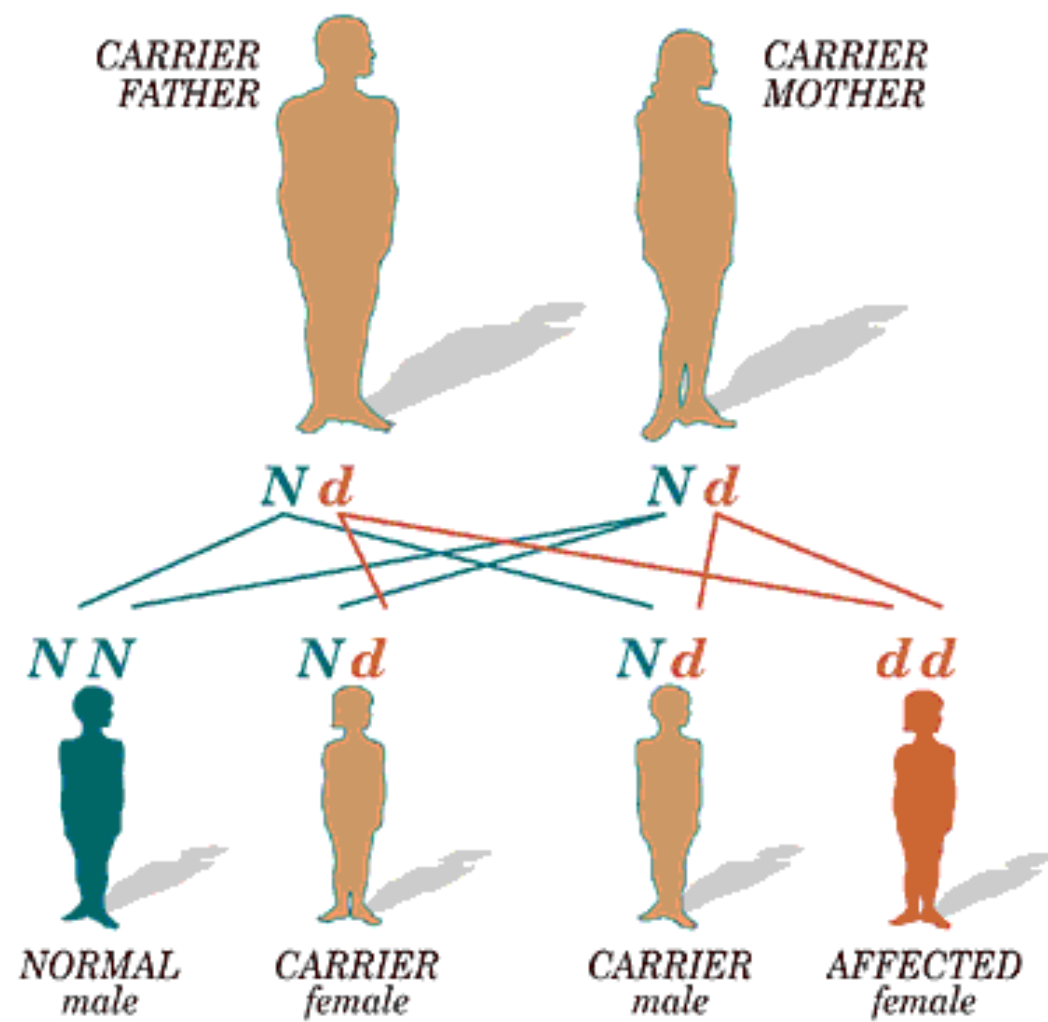
neuroleptika, antiparkinsonika při hypokineze a rigiditě; psychotropní léky nebo některé druhy antiepileptik pro psychiatrické poruchy (deprese, psychotické příznaky, výbuchy agrese); kyselina valproová pro myoklonické hyperkineze. Podpůrná péče s důrazem na ošetrovatelskou péči, péče o příjem potravy.

HD- testování

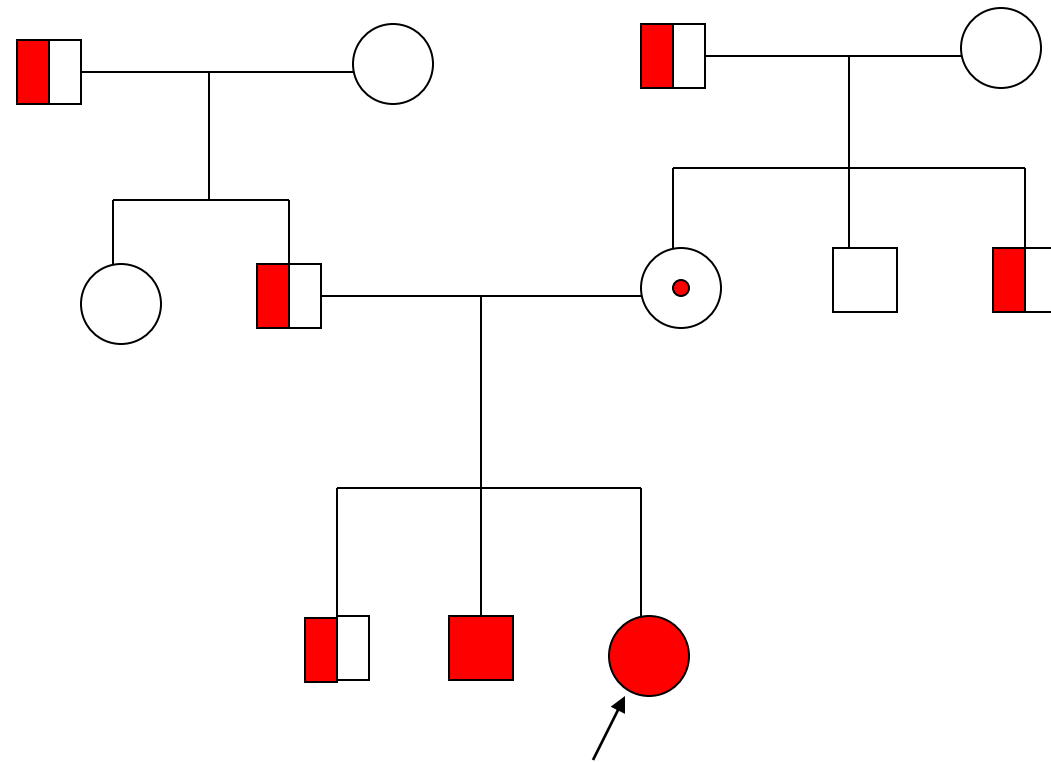
- ✓ diagnostické testování
 - ✓ testování osob v riziku
 - ✓ Prenatální diagnostika
-
- **Prediktivní testování u asymptomatických dospělých v 50% riziku, je možné, ale vyžaduje pečlivé zvážení (protokolární postup-mezinárodně unifikovaný) Rizikové osoby mladší 18 let se netestují !**
 - **Prenatální 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+1GtoA	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

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**

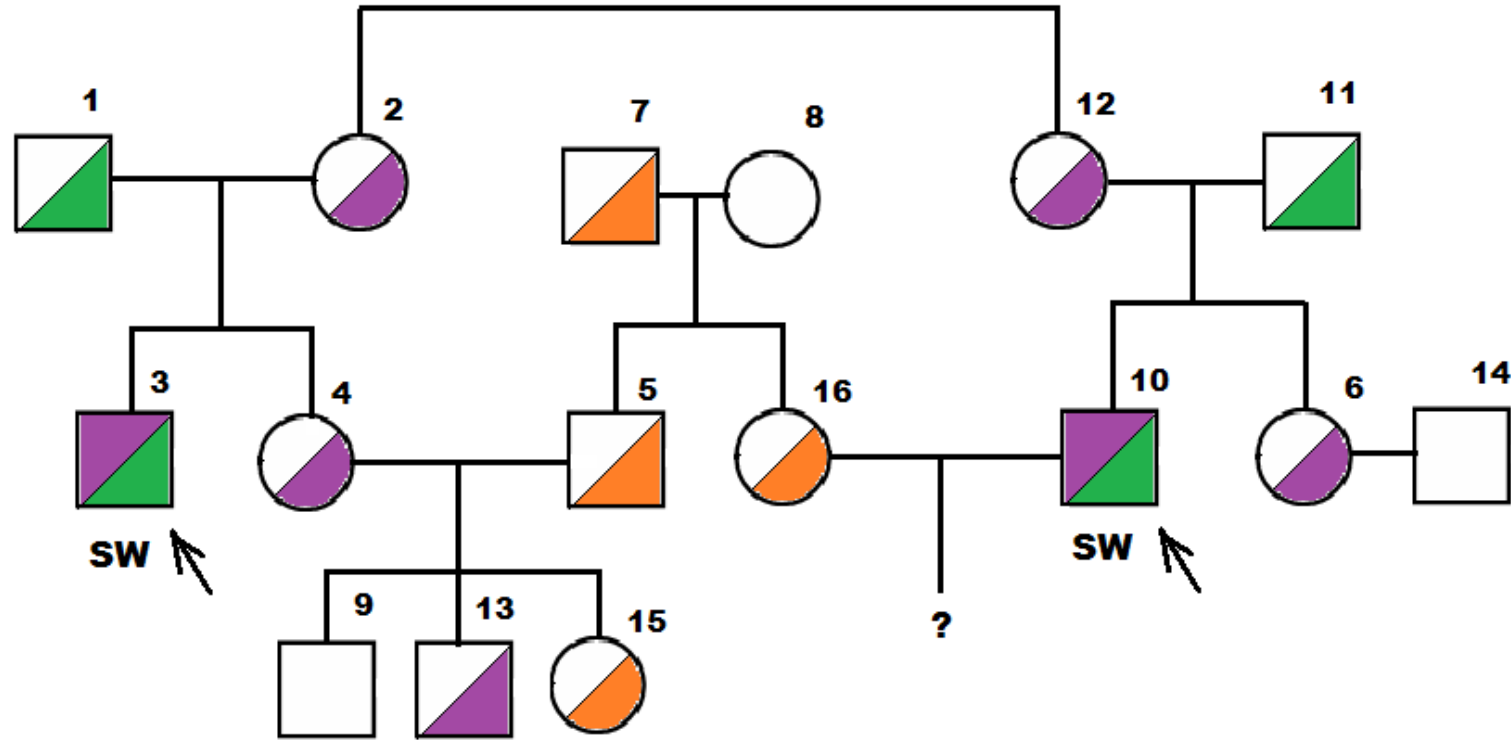
Spinální muskulární atrofie

- **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“

Rodina s CAH

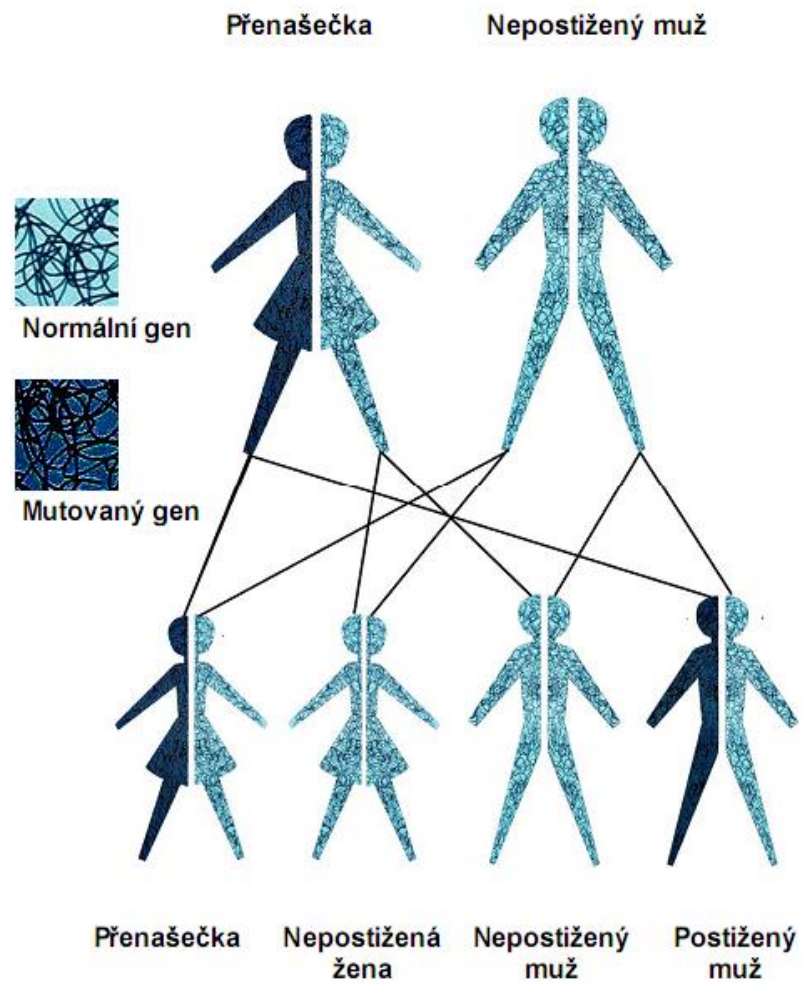
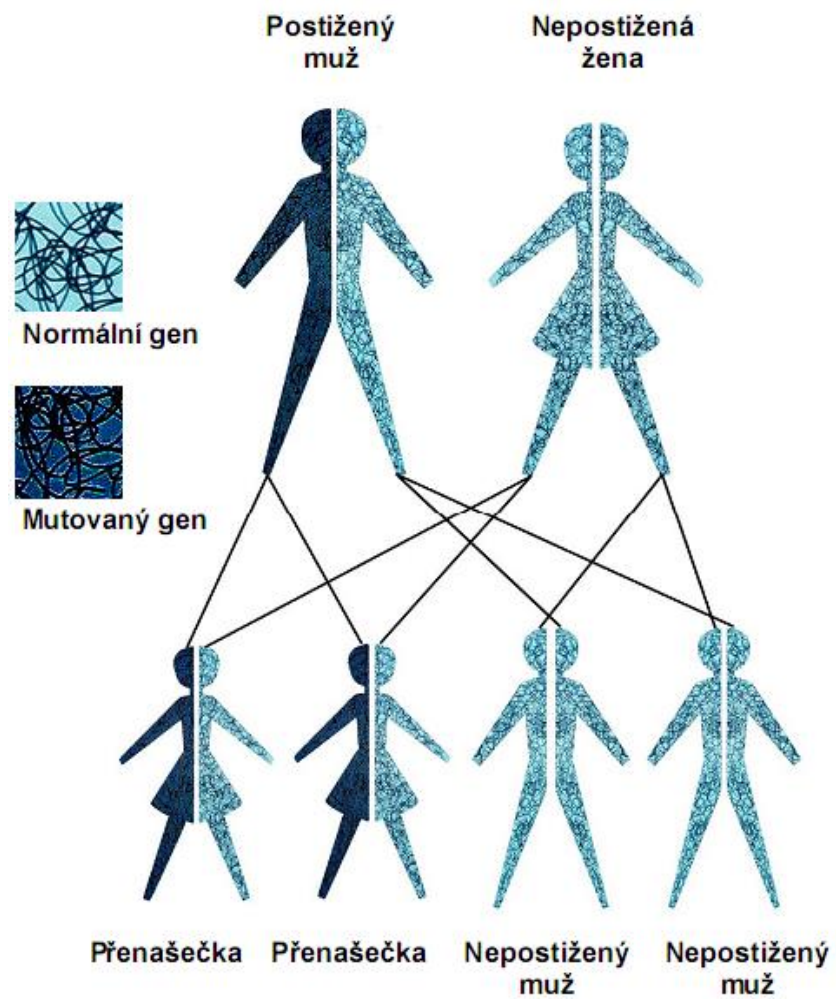


2 a 12 - sestry
1 a 11 - bratřanci

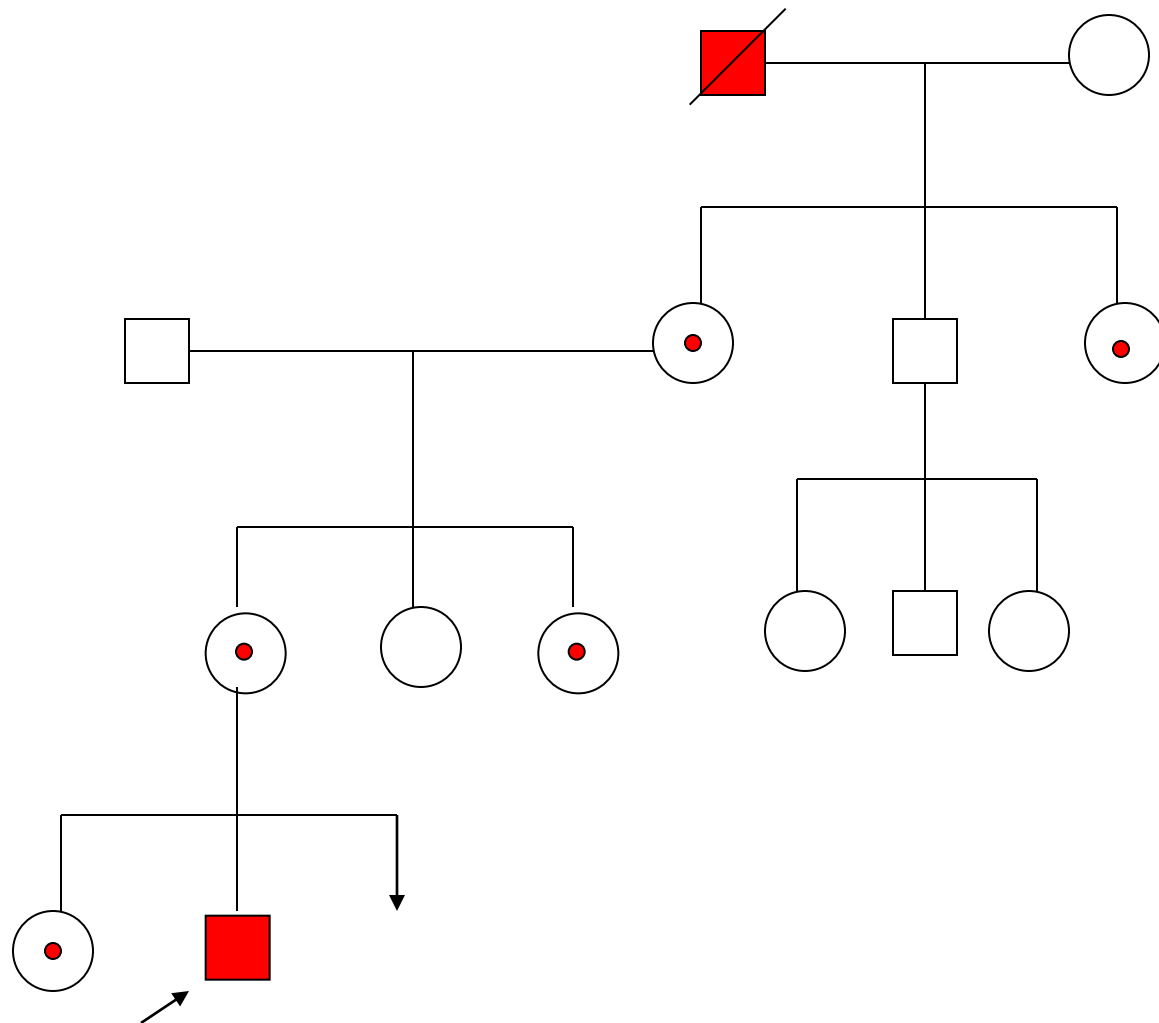
chimérní CYP21A1P/CYP21A2 gen
p.Q319*
duplikace CYP21A2 genu + p.Q319*

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

DMD Mutations

- Mutations of the gene fall in to three categories:
 - Deletions of one or more exons
65%
 - Small mutations *within* exons
30%
 - Intragenic duplications
5%
- So, exon screening will pick up 65% of DMD Mutations

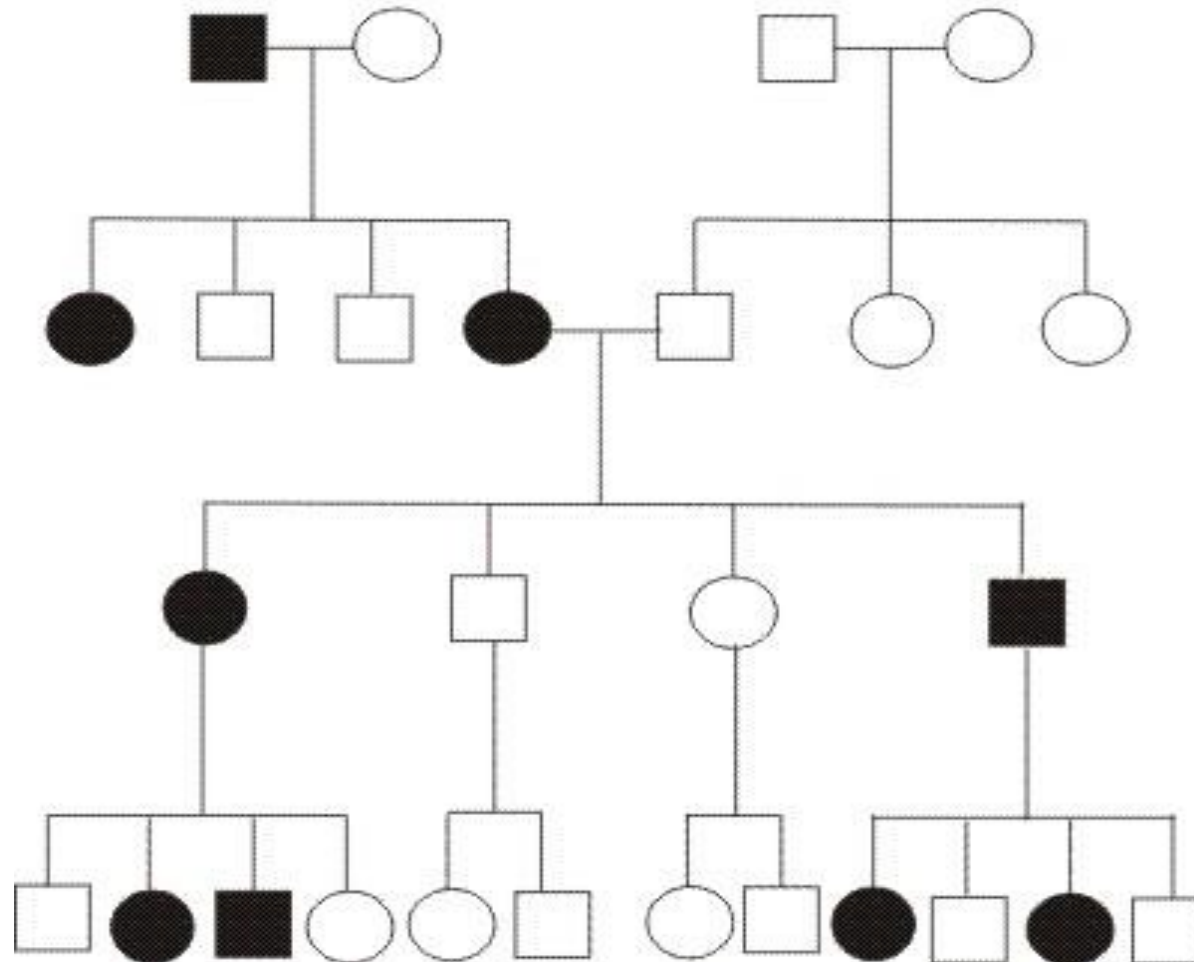
Innovative screening solutions for human genetic analysis

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, FMR1gen**
- **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 okoohybných 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) genetické testování

Onemocnění s nástupem příznaků v dospělosti

Onkogenetika- hereditární nádorové syndromy

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 .

Příklady

- Huntingtonova chorea
- Hereditární nádorové dispozice

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

Prevence u plánovaných 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

Hereditární nádorové dispozice

Nádorová onemocnění- genetické souvislosti

- 2. nejčastější příčina úmrtí
- Každý 3. člověk má riziko onemocnění malignitou
- 75-80%- sporadická forma onemocnění
- 10% familiární formy – kumulace nádorových onemocnění v rodině, není definován typ dědičnosti, vnímavé geny + zevní faktory
- 5-10% hereditární nádorová predispozice – germinální mutace v tumor supresorových genech, onkogenech či mismatch repair genech

Familiární výskyt

- **2 a více případů v rodině u příbuzných 1. a 2. stupně**
- **výskyt v pozdějším věku**
- **nejasná dědičnost (náhodný výskyt, vliv zevního prostředí, genetické faktory - geny s nízkou penetrancí, polygenní dědičnost)**

Hereditární výskyt

- **2 a více případů v rodině u příbuzných 1. a 2. stupně**
- **časný výskyt**
- **autosomálně dominantní obraz dědičnosti**

Cíl genetického poradenství

- **Jedná se v rodině o v.s. hereditární predispozici?**
- **Vytipovat osoby v riziku**
- **Zajištění molekulárně genetického vyšetření dle možností**
- **Určení osob v rodině ,které predispozici získaly**
- **Ve spolupráci s dalšími klinickými obory zajistit primární a sekundární prevenci u rizikových osob**

Suspekce na hereditární nádorovou predispozici

- příbuzní I. a II. stupně se stejným typem tumoru
- kombinace určitých typů nádorů u blízkých příbuzných (ca prsu a ovaria, kolorektální ca a ca endometria)
- 2 členové rodiny s identickým vzácným tumorem (ca štítné žlázy)
- neobvykle časný výskyt tumorů
- bilaterální tumor v párových orgánech
- synchronní či metachronní metastázy, nádorové duplicity

Podmínky genetického testování

- **Vyšetření indikuje klinický genetik**
- **protokolární postupy**
- **Optimální je zahájení vyšetření u nemocného v rodině**
- **před vyšetřením vždy informovaný souhlas**
- **vyšetření je podmíněno genetickým poradenstvím**
- **od testování může pacient kdykoli odstoupit či odmítnout znát výsledek**
- **pokud není mutace u nemocného nalezena, neznamená to, že je hereditární forma v rodině vyloučena**
- **vhodná i psychologická podpora**

Příklady onemocnění

- Ca prsu a ovaria - BRCA 1/2
- Lynchův syndrom (HNPCC) MMR geny: MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6
- FAP - APC ,MUTYH
- Juvenilní polypóza – SMAD4/BMPR1A
- Peutz-Jeghers syndrom- STK11
- Cowden syndrom- PTEN
- Hereditární difúzní Ca žaludku- CDH1
- Li Fraumeni syndrom - TP53
- Von Hippel Lindau- VHL
- MEN1 - MEN1
- MEN 2 - RET
- Familiární melanom- CDKN2A
- Gorlinův syndrom- PTCH, SUFU
- Retinoblastiom - Rb1
- Neurofibromatosa - NF1/2
- Tuberózní skleróza- TSC1,TSC2
- Wilms tumor geny WT1, WT2, WT3
- Familiární papilární Ca ledvin- MET
- Syndromy chromosomální instability(AT,NBS,FA,Bloom sy)

Formy genetického testování

- Testování individuálních rizikových genů- postupný proces testování využívající Sangerovo sekv., screeningové metody(HRM- vysokorozlišovací analýza křivek tání, vysokorozlišovací kapalinová chromatografie) k detekci patol.fragmentů a následné sekvenaci
- MLPA(multiplexová ligačně podmíněná amplifikace) pro detekci genových a introgenových přestaveb.
- NGS, panelové sekvenování (ThruSight Cancer panel, CZEKANCA, BRONCO)
- Celoxomové, celogenomové sekvenování- zatím jen výzkumně.

NGS-panelové sekvenace

- Detekce mutací v desítkách-stovkách genů
- Diagnostika rychlejší zahrnující větší spektrum kauzálních genů
- Analýza výsledků je složitá a pracná, nutná filtrace nevýznamných variant, ověření potenciálně patogenních variant
- Ověření patogenní mutace nezávislou metodou(Sanger.sekvenování)
- Zachytí bodové mutace, ale rozsáhlejší delece/duplikace nezachytí- MLPA
- Obtížné vyšetření genů obsahujících pseudogeny

Interpretace genetického testování

- Pozitivní záchyt patogenní mutace- lze testovat příbuzné
- Záchyt varianty nejasného významu- nelze testovat příbuzné, ale není vyloučena dědičná etiologie
- Žádný záchyt mutace- nelze testovat příbuzné, není vyloučena dědičnost, stanovení rizik a prevence empiricky(Clausův model u nádorů prsu), dle rodinné zátěže(obecně doporučováno sledování alespoň o 10 let dříve než se vyskytl nejčasnější nádor v rodině)

Prediktivní testování

- **Možné pouze při nálezu mutace v rodině**
- **od 18 let (výjimka- FAP,MEN,VHL,Rb,NF-tam kde lze nabídnout prevenci již u dětí)**
- **Zcela dobrovolné**
- **Genetická konzultace před testem- význam testování, informovaný souhlas,následné informace**
- **Genetická konzultace po testu- sdělení výsledku, vyplývajících rizik,možnosti prevence(sledování, operace, chemoprevence)**
- **Předání kontaktu na pracoviště(odborné lékaře) zajišťující preventivního sledování**

Problémy

- **etické: vzniku nádoru neumíme zabránit**
u nosičů celoživotní riziko kolem 80%
u některých typů prevence obtížná
(Li-Fraumeni syndrom)
- **psychologické: vyrovnání se s vysokým rizikem**
rozdělení rodiny- zdraví x nemocní
Vysoké riziko přenosu dispozice na děti
- **sociální: riziko diskriminace pojišťoven, zaměstnavatele**

Primární prevence

- **Omezit škodliviny - zákaz kouření, minimálně alkohol, u GIT zákaz alkoholu**
- **strava s omezením tuků, masa, kořeněných jídel, uzenin**
- **dostatek vlákniny, minimálně 4 -5 dávek ovoce a zeleniny denně**
- **prevence stresu**
- **prevence nadměrného slunění**
- **pravidlená přiměřená fyzická aktivita**

Sekundární prevence

- **Cíleně podle onemocnění**
- **Komplexní sledování**
- **Zobrazovací vyšetření – UZ, MRI, CT, endoskopie...**
- **Klinické sledování**
- **Preventivní léčba**
- **Preventivní operace**

HBOC-Hereditární nádor prsu a ovaria

- Incidence Ca prsu 6-8%, Ca vaječnicků 1-2%
- Dědičná etiologie asi 5-10%

- 52%- mutace BRCA1 genu
- 32%-mutace BRCA2 genu
- 16%- jiné geny (TP53, MLH1, MSH2, MSH6, STK11,CDH1,PTEN,CDKN2A,ATM,CHEK2,PALB2, BRIP1...)

Indikační kritéria testování BRCA1,2 genů

- Sporadické:
 - Nádor prsu, včetně in situ- do 40- 45 let
 - Ca ovarií/vejcovodů, primárně peritoneální v jakémkoliv věku
 - Bilat. nádor prsu nebo ipsilat. 2 nezávislá ložiska-1.dg. do 50 let
 - Nádor prsu medulární nebo triple negat. do 60 let
 - Duplicita prs+ovarium v jakémkoliv věku
 - Nádor prsu u muže v jakémkoliv věku
- Familiární:
 - 3 příbuzní bez věkové limitace
 - 2 příbuzní s nádorem prsu , alespoň 1 do 50 let
 - Nádor prsu a nádor ovarií nebo nádor prsu u muže bez věkové limitace
 - Nádor prsu a další 2 příbuzní s nádory pankreatu nebo prostaty

Rizika malignity u nosičů mutace BRCA1/2

- BRCA1
 - Ca prsu do 40 let 19%
 - Ca prsu do 70 let 40-85%
 - Sekund.Ca prsu až 60%
 - Ca ovarií až 60%
 - Kolorektální Ca 4xvyšší
 - Ca prostaty 3x vyšší
 - Ca prsu u muže až 3%
- BRCA2
 - Ca prsu 40-85%
 - Ca ovarií 10-20%
 - Ca žl.cest 5x vyšší
 - Ca žaludku 3x vyšší
 - Ca prostaty 4x vyšší
 - Maligní melanom 3x vyšší
 - Kolorektální Ca 4x vyšší
 - Ca prsu u muže 6%

Schéma sledování zdravých nosičů mutace BRCA1/2

- Samovyšetření prsů 1x měsíčně
- Sledování od 20-25 let
- Od 25-35 let střídavě MR/ UZ á 6 měs.
- Od 35-65 let střídat MR/ MMG á 6 měs
- Gynekol.vyš a TVUZ á 6 měs
- Ca markery á 6-12 měs
- UZ břicha 1x ročně
- Hemokult od 45 let 1x ročně
- Kolonoskopie od 45 let 1x za 3-5 let
- Kožní vyš. 1x ročně
- U mužů vyšetření prostaty od 45 let 1x ročně
- Profylaktická mastektomie
Optimální věk 30 let
90% redukce rizika vzniku Ca prsu
- Profylaktická adnexektomie
Optimálně 35-40 let
50% redukce Ca prsu
97% redukce Ca ovaria
3% reziduální riziko peritoneálního Ca

Stanovení empirických rizik

- **Clausův model** - odhad celoživotního rizika vzniku nádoru prsu dle výskytu nádorů prsu a vaječníků v rodinné anamnéze- 9 tabulek (www.linkos.cz)
- **Pecnův model** - výpočet rizika vzniku nádoru dle osobní a rodinné anamnézy (www.koc.cz)

Rozdělení do 3 rizikových skupin

Riziko do 10%- nízké

10-20%- střední

20-30%- vysoké

HNPC- Lynchův syndrom

- Incidence kolorektálního Ca (CRC) v populaci 2-4%
- HNPCC u 2-4% případů CRC
- Mutace v MMR genech: MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6

Muži: celoživotní riziko CRC 90%

Ženy: celoživotní riziko CRC 70%

riziko Ca endometria 40%

riziko Ca ovaria 10-20%

Obě pohlaví : riziko Ca žl.cest, Ca žaludku, Ca močových cest, riziko sekundárního nádoru 60%

Indikační kritéria-Amsterdamská

- alespoň 3 příbuzní s Ca sdruženým s HNPCC(CRC, endometria,tenkého střeva, ureteru, ledvinné pánvičky..)
- Jeden nemocný je I.st.příbuzný ostatních dvou
- Jsou postiženy alespoň 2 po sobě jdoucí generace
- Alespoň jeden nemocný do 50 let věku
- Je vyloučena FAP
- Nádory ověřeny patologem

Dispenzarizace nosičů mutace v genech pro HNPCC

- Hemokult od 20 let 1x ročně
- Kolonoskopie od 20 let 1x za 2 roky
- Gastroduodenoskopie 1x za 3 roky
- Gynekologické vyš, TVUZ, CA 125 od 20 let 1x ročně, od 30 let 2x ročně
- Cytologie stěru děložní sliznice od 30 let 1x ročně
- UZ břicha od 30 let 1x ročně
- Vyšetření moče 1x ročně
- Kožní vyšetření 1x ročně
- Profylaktická HYE a AE - 35-40 let

Empirická rizika CRC dle RA

• Populační riziko	2% *
• Příbuzný 1.st.s dg.CRC pod 45 let	5x (10%)
• Příbuzný 1.st.s dg.CRC nad 45 let	3x (6%)
• Příbuzný 1.a 2.st.v linii s dg CRC	4x (8%)
• Oba rodiče s dg CRC	5x (11%)
• Dva příbuzní 1.st.v linii s dg.CRC	8x (17%)
• Tři příbuzní 1.st.v linii s dg. CRC	25x (50%)

* Kumulativní riziko CRC v ČR do 74 let je pro muže 7,32%, pro ženy 3,6%

Familiární adenomatózní polypóza- FAP

- Incidence 1 na 10 000
- Mezi 10-20 rokem života v tlustém střevě 100 až tisíce adenomatózních polypů
- Téměř ve 100% malignizace
- Polypy v žaludku, duodenu, tenkém střevě
- Extrakolické projevy: osteomy čelisti, desmoidní tumory, hypertrofie pigmentového listu sítnice(CHRPE)
- Mutace APC genu
- Další geny

Dispenzarizace nosičů mutace v APC genu

Od 10 let věku:

- Celkové vyšetření 1x ročně
- Endoskopie konečníku, při nálezů polypů kompletní kolonoskopie 1x za 6 měsíců
- UZ břicha, AFP
- Oční vyšetření 1x ročně

Od 30 let věku

- Gastroduodenoskopie od 25 let, četnost dle počtu a morfologie polypů á 6 měs-4 roky

FAP prevence

- Proktokolektomie- při invazivním Ca, těžké polypoze, dysplázii vysokého stupně, následné sledování GIT á 1 rok
- Chemoprevence tvorby polypů- inhibitor COX-2(celecoxib)
- Prevence růstu desmoidů- Tamoxifen

Li-Fraumeni syndrom

- Hereditární predispozice k onemocnění širokým spektrem nádorů:
 - Sarkomy (měkkých tkání, kostí)
 - Nádory prsu(časný nástup)
 - Nádory mozku
 - Leukémie

U dětí:

- Adrenokortikální nádory
- Rhabdomyosarkomy
- Nádory chorioidálního plexu
- gen TP53

Dispenzarizace osob s prokázanou mutací genu TP53

- Samovyšetření varlat 1x měsíčně
- Samovyšetření prsů 1x měsíčně od 16 let
- Celkové vyšetření(v.,hm.,TK,moč)+ 1x za 6 měsíců
- UZ břicha a pánve á 6 měsíců
- KO,FW,LDH,bHCG, AFP, 17-OH-progesteron, testosteron, DHEAS á 6 měsíců
- Oční vyšetření 1x ročně
- MR mozku 1x ročně+ celotělové MR 1x ročně
- Kolonoskopie á 2 roky od 30 let, gastrokopie á 3 roky od 35 let
- Kožní vyšetření 1x ročně
- U žen sledování prsou a gynekol.sled. jako u BRCA+, včetně profylaktické mastektomie
- U mužů vyšetření varlat, prostaty, PSA 1x ročně od 40 let

Syndromy chromosomální instability- SCI

- **Ataxia teleangiectasia(AT)- sy Louis-Barové**

Syndrom s neurologickými, imunologickými, endokrinologickými, kožními, jaterními projevy

- **Nijmegen breakage syndrom(NBS)**

Mikrocefalie, pre- a postnatální růstová retardace, poruchy imunity

- **Fanconiho anemie (FA)**

Pancytopenie, imunodeficience, mikrocefale, růstová retardace, mentální retardace, hluchota, abnormality palců

- **Bloomův syndrom(BS)**

Pre- a postnatální růstová retardace, imunodeficience, fotosenzitivita, erytém s teleangiectasiemi

- **Xeroderma pigmentósum(XP)**

Extrémní senzitivita na UV záření,xerodermie, poruchy pigmentace, kožní nádory, progerie,

SCI

- recesivně dědičná onemocnění
- Vzácné syndromy
- Porucha reparace DNA
- Vysoká přecitlivělost buněk vůči mutagenům(ionizační záření-RTG,UV, chemické mutageny)

SCI-klinický obraz

- Porucha reparace DNA- nejvíce patrná u buněk rychle se dělících
- Poruchy imunity, opak.infekty
- Poruchy růstu
- Poruchy pohlavního zrání
- Zvýšené riziko nádorů- leukemií, lymfomů(i pro přenašeče)
- Pigmentové změny po ozáření kůže(UV,RTG)

Laboratorní charakteristiky SCI

- Snížení imunoglobulinů, T a B lymfocytů
- Pancytopenie u FA
- Chromozomální a chromatidové zlomy a přestavby(ZCA)
- Enormní nárůst ZCA po ozáření a styku s určitými chemikáliemi
- Molekulárně genetické vyšetření- průkaz mutací daného genu

SCI- mol.gen.diagnostika

- AT- gen ATM(11q22)
- FA- heterogenní, geny 18 komplementačních skupin
FANCA(16q24), FANCB(Xp22), FANCC(9q22), FANCE(6p21), FANCF(11p14),
FANCD1-BRCA2(13q12),...
- NBS – gen NBN(8q21)
- Bloom sy – gen RECQL3 (15q26.1)
- XP - heterogenní, geny 8 komplementačních skupin —XPA (9q22), XPB (2q14), XPC(3p25),
XPD(19q13), XPE(11p11), XPF(16p13), XPG(13q33), XPV(6p21)

Prevence u SCI

- Prevence infekcí- trvalá imunostimulace
- Ochrana před ionizujícím zářením
- Trvale provitamín A,Ac.Folicum,C vitamín, E vitamín
- Při vyvinutí nádoru kontraindikace radioterapie a radiomimetických cytostatik, ostatní cytostatika minimální dávky(1/10)

Multifaktoriální dědičnost

- 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

Příklady

- Rozštěpy neurální trubice
- Rozštěpy rtu a patra
- Srdeční vady
- Pylorostenóza
- Vrozená luxace kyčlí
- Hypospadié
- 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 vs 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 period

Záření

- Vliv mutagenní
- Vliv teratogenní - růstová retardace, velké VVV až smrt plodu

- Hraniční dávka 0,6 Gy
- Teratogenní dávka 2,0 Gy
- Běžná vyšetřovací rtg. dávka 0,01Gy

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
- Cyklophosphamid

- 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)

- 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
 - 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

Varicella zoster

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

- Prenatální dg. - serologie, 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

- Pokud dlouhotrvající metabolická porucha, špatně kompenzovaná 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

Diabetes melitus

- Pokud dlouhotrvající metabolická porucha, špatně kompenzovaná 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

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