

12 Genetika v perinatologii

Renata Gaillyová

12.1 Lékařská genetika – interdisciplinární obor moderní medicíny

Lékařská genetika vlastními metodami analyzuje podíl genetických a vnějších faktorů při vzniku nemocí a vad. Přináší nové diagnostické možnosti s využitím cytogenetických, molekulárně cytogenetických a molekulárně genetických vyšetření. Základním rysem je preventivní zaměření lékařské genetiky. V návaznosti na jiné obory medicíny se lékařská genetika snaží o ovlivnění lidské reprodukce a o zdravý vývoj nové generace.

V léčebně preventivní péči se lékařská genetika podílí na včasné diagnostice, léčení a prevenci geneticky podmíněných nemocí a vrozených vývojových vad u člověka. Zajišťuje genetické poradenství, určuje genetická rizika rodin i populace a doporučuje vhodná preventivní i léčebná opatření.

Diagnostikuje chromozomálně, metabolicky a monogenně podmíněné vady a další vrozené defekty. Odkrývá teratogenní, mutagenní a další geneticky rizikové faktory v prekoncepčním, prenatalním a postnatálním období, spolupracuje při ochraně před škodlivými faktory zevního prostředí, zajišťuje evidenci geneticky podmíněných nemocí a vrozených vad a vede evidenci rodin s geneticky podmíněným onemocněním či zvýšeným rizikem vrozených vad a geneticky podmíněných nemocí. Aktivně vyhledává postižené jedince a nosiče vad a geneticky podmíněných nemocí.

Genetické poradenství je základním článkem v komplexu moderní lékařské genetiky, která přispívá k naplnění idey „práva pro každé dítě, aby se narodilo s možností dalšího normálního duševního a tělesného vývoje (výnos Nejvyššího soudu New Persey ???, USA, 1960).

12.2 Genetické poradenství

Klinická genetika má v současné době tři základní charakteristické rysy:

1. Využívá zcela nedirektivních přístupů vůči pacientovi a jeho rodině.

2. Není v současné době oborem terapeutickým, ale především diagnostickým, preventivním.
3. Genetické poradenství je založeno na přesné klinické diagnóze.

Klinická genetika se zabývá diagnózou dědičných chorob a stará se o jejich medicínské, sociální a psychologické aspekty. Stejně jako ve všech ostatních oblastech medicíny i v genetice je zásadní stanovit správnou diagnózu a poskytnout vhodnou péči, která musí zahrnovat pomoc postiženému jedinci a členům jeho rodiny tak, aby porozuměli povaze a důsledkům onemocnění a vyrovnali se s nimi. Je-li však choroba dědičná, přistupuje další rozměr: potřeba informovat ostatní členy rodiny o jejich riziku a možnostech, jak toto riziko mohou modifikovat. Jako je specifickým rysem genetické choroby její tendence vyskytovat se v rodině opakovaně, je specifickým rysem genetického poradenství nejen zaměřovat se na původního pacienta, ale také na členy jeho rodiny, a to současné i budoucí. Genetické poradenství, základní činnost v lékařské genetice, se zabývá nejen informováním pacienta a jeho rodiny, ale také poskytuje psychologickou podporu, aby pomohlo jednotlivým členům rodiny, přizpůsobit se vlivu a důsledkům dědičné choroby.

Zavedené standardní metody lékařské péče vyžadují, aby ti, kdo poskytují genetické služby, znali anamnézu, která zahrnuje rodinné a etnické informace, poradili pacientům, jaké je jejich genetické riziko a riziko členů jejich rodiny, nabídli diagnostické genetické vyšetření nebo prenatální diagnostiku, je-li indikována, a nastínili různé možnosti péče nebo léčby ke snížení rizika choroby. Obecně vzato pacientům neříkají, jak se mají rozhodnout s ohledem na různá vyšetření a možnosti péče, ale místo toho jim poskytnou informace a podporu. Tento přístup poradenství označujeme jako nedirektivní a je široce přijat do standardní praxe genetického poradenství. Je vhodné zdůraznit, že genetické poradenství není omezené na poskytování informací a výpočet rizika onemocnění, ale jde spíše o proces komunikace.

S různými závažnými poruchami duševního a tělesného vývoje je nutno počítat asi u 5,32 % novorozenců. Odhad podílu vrozených vývojových vad a chorob geneticky podmíněných u novorozenců uvádí tabulka č.12.1.

Tab. č. 12.1 Odhad podílu vrozených vývojových vad a chorob geneticky podmíněných u novorozenců (dle Bairda et al.)

Typ dědičnosti	Výskyt v %
Dominantní	0,14

Autosomálně recesivní	0,17
Gonosomálně recesivní	0,05
Chromosomální aberace	0,18
Multifaktoriální	4,64
Neznámý	0,12
Celkem	5,32

12.3 Reprodukční genetik

Reprodukční genetik je součástí oboru reprodukční medicína. Věnuje se vyšetření infertilních párů, etiologii reprodukčních poruch, prevenci vzniku genetických vad. Jejím cílem je snaha umožnit rodinám mít nepostižené dítě.

Reprodukční genetik je dalším novým odvětvím lékařské genetiky, integrovaným s reprodukční medicínou, asistovanou reprodukcí a vývojovou genetikou, která se zaměřuje na preventivní prekoncepční a prenatalní genetická vyšetření. Reprodukční genetik je úzce vázána na perikoncepční a perinatologickou prevenci a prenatalní diagnostiku, je založena na systému specializovaného genetického poradenství, klinické cytogenetiky, molekulární cytogenetiky a molekulární genetiky. Řešení závažných problémů poruch reprodukce se řadí k prioritám klinické medicíny. Zahrnuje léčbu poruch reprodukce a současně snižování rizika narození dětí s těžkou poruchou tělesného a duševního vývoje. Cílem reprodukční medicíny je umožnit partnerům mít dítě. Cílem reprodukční genetiky je umožnit partnerům mít nepostižené dítě, samozřejmě s přihlédnutím ke specifickému i obecnému genetickému riziku rodiny.

Reprodukční genetik tak přispívá k naplnění myšlenky B. Sekly v péči o „dědičné zdraví“ naší populace. V tomto úsilí lékařská genetik spolupracuje se všemi obory medicíny. Mnoho vývojových vad i dalších geneticky podmíněných onemocnění můžeme zaznamenat již během těhotenství. Kliničtí genetici tak vstupují do diagnostického procesu v rámci perinatologie již prekoncepčně, při vyšetřování párů se zvýšeným rizikem narození postiženého dítěte, v rámci prenatalní diagnostiky i v rámci postnatální komplexní péče o novorozence s vývojovou vadou nebo s podezřením na dědičné onemocnění. Při detekci a hodnocení abnormalit detekovaných in utero genetici úzce spolupracují s porodníky, specialisty na materiálně-fetální medicínu, s neonatologem a dalšími specialisty. Klinický

genetik se zapojuje v rámci prenatalní diagnostiky a v postnatální péči o novorozence, ale za zvláště důležité považujeme i podíl genetického vyšetření v případech nevysvětlených spontánních potratů nebo porodů mrtvého dítěte. Zjištění příčiny těchto stavů umožňuje stanovit riziko opakování stejného stavu pro členy rodiny, zmírnit neoprávněný pocit osobní viny a případně doporučit včasnou prenatalní diagnostiku pro příští těhotenství.

V rámci postupů genetického poradenství rozlišujeme postupy primární a sekundární genetické prevence.

12.4 Primární genetická prevence

Jako primární genetickou prevenci označujeme postupy, které můžeme nabídnout pacientům nebo jejich rodinám před plánovanou graviditou a které mají snahu snížit riziko narození postiženého potomstva. Obecné genetické riziko pro každé těhotenství, že se dítě s nějakým postižením může narodit, je známé. Ovšem nejen genetické, ale i zevní nepříznivé vlivy – teratogeny a mutageny v životním prostředí - mohou mít negativní vliv na vývoj plodu v rodinách bez zvýšené genetické zátěže. K postupům primární prevence tak řadíme ty postupy, které mohou pozitivně ovlivnit vývoj potomstva ještě před plánováním těhotenství.

K těmto postupům řadíme:

1. Genetické poradenství – specializovaná konzultace a genealogická studie partnerů, případně zařazení specializovaných laboratorních vyšetření, která mohou potvrdit či vyloučit některá podezření na genetickou zátěž v rodině.
2. Prevence spontánních a indikovaných mutací prostřednictvím zdravého životního stylu a plánovaného rodičovství v optimálním reprodukčním věku.
3. Očkování proti rubeole.
4. Prekoncepční a perikoncepční péče především gynekologická.
5. Prevence rozštěpových vad doporučením podávání kyseliny listové v dávce cca 0,8 mg všem ženám plánujícím těhotenství po dobu 3 měsíce před koncepcí a do konce 12. týdne gravidity.
6. Konzultace ošetřujícího lékaře o aktuálním zdravotním stavu partnerů vzhledem k plánovanému rodičovství, především tam, kde je, nebo v minulosti byla, nutná dlouhodobá farmakoterapie.

7. Vyšetření získaných chromozomových aberací u osob plánujících rodičovství, které jsou v riziku kontaktu se škodlivinami, ať už v souvislosti s pracovním prostředím, nebo v souvislosti s terapií (chemikálie, záření, chemoterapie, radioterapie, imunosuprese).
8. Konzultace ošetřujícího lékaře u žen léčených pro většinou dlouhodobá, chronická a závažná onemocnění (inzulin dependentní diabetes mellitus, epilepsie, psychoza, hypertenze, Crohnova choroba, asthma bronchiale, apod.) jednak ve vztahu gravidity a základního onemocnění ženy, jednak ve vztahu nutné farmakoterapie a gravidity.
9. Kontracepce.
10. Sterilizace.
11. Adopce.
12. Dárcovství gamet.

12.5 Sekundární genetická prevence

Jako sekundární genetickou prevencí můžeme označit postupy, které lze nabídnout v probíhajícím těhotenství a které mají za úkol vyhledávat těhotenství se zvýšeným či potvrzeným rizikem postižení plodu. Postupy sekundární genetické prevence lze v širším měřítku označit pojmem prenatální diagnostika, nedílnou součástí je vždy opět genetické poradenství. Pod pojem sekundární genetická prevence řadíme:

1. Prospektivní genetické poradenství.
2. Prenatální screening vrozených vývojových vad a chromozomových aberací (soubor pravidelných ultrazvukových vyšetření a biochemický screening).
3. Cílenou neinvazivní a invazivní prenatální diagnostiku, včasnou detekci postižení plodu.
4. Preimplantační genetickou diagnostiku.
5. Prenatální a perinatální management těhotenství se zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí.
6. Prenatální terapii (pokud je možná).
7. Předčasné ukončení těhotenství dle přání rodiny a dle platných zákonných možností.
8. Postnatální screening.
9. Zábranu klinické manifestace onemocnění.
10. Presymptomatický screening.
11. Postnatální péči a terapii.

12. Retrospektivní genetické poradenství.

12.6 Genetická onemocnění

Hlavní význam genetiky v klinické praxi je osvětlování úlohy genetické variability a mutací v etiologii rozsáhlého počtu onemocnění. Prakticky každé onemocnění je výsledkem kombinace působení genů a prostředí. Význam genetické komponenty může být menší nebo větší.

Rozlišujeme tři hlavní typy onemocnění, která jsou zcela nebo částečně podmíněna genetickými faktory:

1. Chromozomální poruchy.
2. Monogenně podmíněná onemocnění.
3. Multifaktoriálně dědičná onemocnění.

12.6.1 Chromozomální poruchy

U chromozomálních poruch se jedná o nadbytek nebo nedostatek genů obsažených v celých chromozomech nebo jejich segmentech. Abnormality chromozomů mohou být buď numerické nebo strukturní a mohou zahrnovat jeden nebo více autosomů nebo pohlavních chromozomů. Nejčastějším klinickým problémem jsou **aneuploidie**, kdy je abnormální počet chromozomů způsoben absencí chromozomu nebo přítomností nadbytečného chromozomu. Například přítomnost nadbytečné kopie jednoho chromozomu 21 vyvolá charakteristické postižení – Downův syndrom.

Jako skupina jsou chromozomální poruchy poměrně časté, postihují asi 7 z 1000 živě narozených jedinců. Výskyt chromozomových abnormalit u živě narozených dětí je tedy asi 0,7 %. Zvýšený výskyt zjišťujeme u dětí mrtvorozených a umírajících v novorozeneckém období (okolo 10 %). Dále je zvýšený výskyt chromozomových abnormalit u dětí s vývojovými vadami, mentální retardací, abnormalitami somatického a sexuálního vývoje. 5,6 - 11,5 % prenatálních úmrtí je podmíněno chromozomálními aberacemi. Tyto informace nejsou překvapivé, uvědomíme-li si, že aneuploidie dosahuje u lidských oocytů 18 – 19 % a u spermií 3 – 4 %. Každé 13. počaté embryo je postiženo chromozomální aberací a proto také 50 % potratů v I. trimestru je podmíněno těmito aberacemi.

Prenatální diagnostika je tedy cíleně zaměřená i na vyhledávání těhotenství se zvýšeným rizikem vrozených chromozomových aberací.

Nejčastější indikací k vyšetření karyotypu plodu je:

1. Zvýšené riziko trizomie chromozomu 21 event. trizomie chromozomu 18 u plodu na základě výsledku prenatálního biochemického screeningu.
2. Patologický ultrazvukový nález u plodu.
3. Nosičství balancované chromozomové přestavby u rodičů.
4. Vyšší věk matky (rodičů).
5. Výskyt vrozené chromozomové aberace v rodině.

Postnatální cytogenetické vyšetření karyotypu u novorozence je nedílnou složkou řady rutinních diagnostických postupů, indikuje se v případě výskytu mnoha specifických, ale i nespecifických fenotypových znaků. Karyotyp vyšetřujeme v těch případech, kdy máme podezření, že klinické potíže souvisí se změnou počtu nebo struktury chromozomů. Pokud diagnóza nebyla stanovena bez cytogenetického vyšetření, měla by být chromozomální analýza zajištěna těm pacientům, u kterých se vyskytla některá z uvedených potíží nebo jejich kombinace. Klinické projevy chromozomálních aberací gonozomů v novorozeneckém věku jsou mnohem méně nápadné.

Nejčastější indikace k postnatálnímu stanovení karyotypu u novorozence:

1. Mnohočetné malformace.
2. Dysmorfická facies.
3. Neprospívání.
4. Porucha porodní adaptace.
5. Malá postava.
6. Indiferentní genitál.
7. Narození mrtvého plodu, úmrtí novorozence.

Karyotyp vyšetřujeme většinou z lymfocytů periferní krve. Odběr krve provádíme sterilně do heparinu.

Obr. č. 12.1 Normální mužský karyotyp,

Tab. č. 12.2 Malformace časté u vrozených chromozomových aberací autonomů (A. Schinzel)

Rozštěp rtu , rozštěp patra
Atrézie oesophagu, tracheo-oesophageální píštěl, atrézie anu
Malrotace, omfalokéla
Vrozené vady srdce a velkých cév
Malformace ledvin a urogenitálního traktu
Některé malformace CNS – parciální holoprosencephalie, geneze corporis callosi
Absence nebo hypoplazie radia a palce
Postaxiální hexadaktilie
Mikroophthalmie, coloboma
Spina bifida (okcipitální nebo lumbální oblasti)

Molekulárně cytogenetické vyšetření:

S rozvojem cytogenetických metodik se objevují metody využívající cytogenetické a molekulárně genetické postupy, umožňující detailnější analýzu za vyhledávání submikroskopických změn, které při klasickém cytogenetickém vyšetření ve světelném mikroskopu nejsme schopni odhalit. Mezi tyto metody patří například fluorescenční in situ hybridizace (FISH) v různých variantách, spektrální karyotypování (SKY) nebo komparativní genomová hybridizace (CHG). Tyto metody umožňují zjištění přítomnosti či absence určitých sekvencí DNA, nebo ke studiu počtu popřípadě uspořádání chromozomů nebo jejich částí. Tyto metody zvýšily významně rozsah a přesnost rutinní chromozomální analýzy. Při metodě FISH se používají sondy specifické pro jednotlivé chromozomy, chromozomální oblasti nebo geny, aby bylo možno identifikovat příslušné chromozomální přestavby nebo rychle diagnostikovat abnormální počet určitého chromozomu.

Tyto metodiky používáme prenatálně i postnatálně k diagnostice mikrolečních syndromů, ověřování nálezů u strukturálních abnormalit, vyšetřování delecí subtelomerických oblastí a podobně. Prenatálně např. vyšetřujeme vždy vedle karyotypu plodu i mikrolececi na

chromosomu 22 – Di Georgův syndrom, pokud je u plodu zjištěna vrozená srdeční vada. Postnatálně se již výběr těchto specializovaných vyšetření řídí cíleně dle klinického obrazu.

Pro postnatální vyšetření metodou FISH nejčastěji využíváme suspenzi, připravenou pro cytogenetické vyšetření, pro vyšetření metodou CHG je nutno izolovat DNA pacienta.

Obr. č. 12.3 Trisomie 21 v mozaice (metoda FISH, interfáze)

Obr. č. 12.4 Mikrodeleční syndrom Di Georgie – del 22q11 (metoda FISH, metafáze)

Tab. č. 12.3 Incidence chromozomálních abnormalit u novorozenců (dle Nussbaum, McInnes, Willard, Triton 2004)

Typ abnormality	Přibližná incidence
Aneuploidie pohlavních chromozomů - muži	1/360 narozených chlapců
Aneuploidie pohlavních chromozomů - ženy	1/580 narozených dívek
Autozomální aneuploidie celkem	1/700 narozených dětí
Trizomie 21	1/830 narozených dětí
Trizomie 18	1/7500 narozených dětí
Trizomie 13	1/22 000 narozených dětí
Jiné aneuploidie	1/34 000 narozených dětí
Strukturální abnormality celkem	1/375 narozených dětí
Všechny chromozomální abnormality	1/154 narozených dětí

12.6.2 Monogenně podmíněná onemocnění

Monogenní onemocnění jsou způsobena mutacemi jednotlivých genů. Mutace může být přítomna pouze na jednom chromozomu z páru nebo na obou chromozomech páru. Vzácněji je mutace přítomna v mitochondriálním namísto jaderném genomu. V každém případě se jedná o kritickou chybu v genetické informaci jednoho genomu. Monogenní onemocnění vykazují v rodokmenech obvykle zřetelné a charakteristické rysy. Monogenní znaky nazýváme často mendelovskými, protože se v potomstvu při specifickém způsobu křížení objevují v průměru ve stálých poměrech popsaných J. G. Mendlem. Dosud známé monogenní fenotypy jsou uvedeny v klasické práci Victora Mc Kubica (Mendelian

Inheritance in Man). Průběžně aktualizovaná on line verze je dostupná na internetu jako OMIM.

Většina monogenních defektů je vzácná, frekvence může dosahovat až 1 : 500, ale obvykle je mnohem nižší. Přestože jednotlivě jsou monogenně dědičná onemocnění vzácná, jako skupina jsou tato onemocnění zodpovědná za významnou část onemocnění a úmrtí. V populaci postihují v některém období života asi 2 % jedinců. V populaci větší než milion živě narozených je incidence vážných monogenních onemocnění v dětském věku 0,36 %, mezi hospitalizovanými dětmi je pravděpodobně 6 – 8 % pacientů s monogenně dědičnými chorobami. Monogenně podmíněná onemocnění jsou primárně, nikoli však výlučně chorobami dětského věku. Méně než 10 % z nich se manifestuje po pubertě a pouhé 1 % se objeví po skončení reprodukčního věku. V novorozeneckém věku se mohou některá onemocnění projevit akutním, závažným až život ohrožujícím stavem - například cystická fibroza, kongenitální adrenální hyperplazie, hemofilie, některé dědičné poruchy metabolismu a další. Postnatální screening se provádí pro fenyketonurii.

Úkolem genetického poradenství je v rodinách se známým výskytem monogenně podmíněných onemocnění – především autozomálně a gonozomálně recesivně dědičných zajistit komplexní prekoncepční genetické poradenství se zřetelem na vyhledávání zdravých přenašečů.

Vyšetřování monogenně podmíněných onemocnění - analýza DNA/RNA:

Molekulárně genetická vyšetření jsou založena na vyhledávání známých nebo neznámých změn – mutací v sekvenci DNA/RNA jedince. Mutace mají různý charakter a rovněž přístupy k jejich detekci vyžadují individuálně volené metodiky specializovaného pracoviště. Vyšetření DNA/RNA je vždy cíleně zaměřené na určité onemocnění.

Molekulárně genetické vyšetření by mělo být prováděno vždy s informovaným souhlasem pacienta nebo jeho zákonného zástupce na základě vysokého podezření na dané onemocnění. Interpretace výsledku genetického vyšetření by měla být prováděna klinickým genetikem a spojena s genetickým poradenstvím.

Vyšetření je nejčastěji provádí postnatálně z DNA/RNA izolované z lymfocytů periferní krve. Odběr se provádí sterilně do EDTA. Prenatální molekulárně genetická vyšetření se provádějí nejčastěji z DNA izolované z choriových klků nebo z kultivovaných amniocytů.

Prenatální vyšetření se provádí v rodinách již známých výskytem genetického onemocnění (např. cystická fibróza, Hemofilie, Duchenneova svalová dystrofie, apod.),

výjimku tvoří většinou jen vyšetření syndromu Smith-Lemli-Opitz, jehož zvýšené riziko u plodu někdy vyplývá z prenatalního biochemického screeningu, případně vyšetření zaměřené na nejčastější mutace v genu CFTR v případě podezření na střevní neprůchodnost - mekoniový ileus u plodu.

Obr. č. 12.5 Rodokmen rodiny se záchytem 3 mutací v genu pro cystickou fibrózu

12.6.3 Multifaktoriálně dědičná onemocnění

Multifaktoriální dědičnost podmiňuje řadu vývojových poruch, vyúsťujících v kongenitální malformace a dále mnoho populačně častých chorob dospělého věku. U mnoha těchto onemocnění neexistuje jediná porucha genetické informace. Postižení je spíše následkem kombinace působení malých genových variant, které v součtu podmiňují predispozici k závažnému defektu, často za spoluúčasti environmentálních faktorů. Multifaktoriálně podmíněná postižení mají tendenci se v rodinách opakovat, ale v rodokmenech nevykazují typické charakteristiky monogenní dědičnosti. Odhady stanovující populační závažnost multifaktoriálních onemocnění udávají 5 % u dětské populace a více než 60 % v celé populaci.

V perinatologii se v této oblasti genetických chorob zaměřujeme především na prenatalní diagnostiku poznatelných vývojových vad, především využitím specializovaného ultrazvukového vyšetření plodu, postnatálně je genetické vyšetření nedílnou součástí komplexní péče o novorozence s vývojovou vadou či vadami.

12.7 Indikace ke genetickému vyšetření novorozence

Nejčastější indikace ke genetickému vyšetření v pediatrii - neonatologii:

1. Izolované vývojové vady.
2. Mnohočetné kongenitální anomálie.
3. Stigmatizace novorozence - výskyt většinou mnohočetných odchylek od normy ve fenotypu.
4. Poruchy somatického vývoje – hypotrofie.

5. Vývojové vady genitálu.
6. Prematurita, neprospívání, poruchy příjmu potravy, poruchy chování.
7. Podezření na monogenně podmíněné onemocnění.
8. Neobjasněná porucha vědomí, křeče, nervosvalové postižení.
9. Rodinná anamnéza s dědičným postižením.
10. Vyšetření v návaznosti na provedou prenatalní diagnostiku .
11. Pozitivní test v novorozeneckém screeningu.
12. Předchozí dítě s izolovanou nebo mnohočetnou vývojovou vadou.
13. Rodinná anamnéza s dědičným onemocněním.

12.8 Klinicko - genetické vyšetření

Při genetickém vyšetření dítěte se vedle klasického komplexního vyšetření zaměřujeme na některé specifické detaily.

1. Antropometrické parametry – výška, hmotnost, obvod hlavy, proporcionalita.
2. Stigmatizace – drobné odchylky od normy, které izolovaně nacházíme ve fenotypu mnoha zdravých jedinců, které však mohou v kombinaci být významné pro správnou diagnózu onemocnění.

Hlava – tvar lebky, vlasová hranice, hypo a hypertelorismus, plochý kořen nosu, hypoplastická střední část obličeje, srostlé obočí, výrazné – chybějící řasy, antevertované nostrily, atypický tvar nosu, krátké, dlouhé nebo vyhlazené filtrum, úzké nebo výrazně plné rty, gotické patro, ortodontické anomálie, charakter sklovin, rozštěpy rtu, patra, uvuly, atypicky tvarované, nízko nasedající ušní boltce, apod.

Krk – krátký, pterygia, apod.

Hrudník – široký, úzký, štítovitý, uložení prsních bradavek.

Břicho – hypotonie, hernie, rozstup přímých svalů břišních.

Genitál – hypoplatický, dysgenetický.

Končetiny – proporcionalita, abnormality (ectro, poly, syndaktylie), klinodaktilie pátého prstu, atypické dermatoglyfy – příčná dlaňová rýha, atypické držení.

Ortopedické a neurologické abnormality – hypotonie, atrofie, spasticita, vývojové vady, pes equinovarus, calcaneovalgus.

Kůže, vlasy, nehty – poruchy pigmentace, hemangiomy, atrofie, dystrofie nehtů.

Pro komplexní zhodnocení vždy spolupracujeme s lékařem - specialistou, doplňujeme konziliární, zobrazovací a laboratorní vyšetření.

12.9 Anamnéza, genealogické vyšetření

Součástí každého genetického vyšetření je konzultace s rodiči, zajištění informací o průběhu těhotenství, podrobná anamnéza a sestavení minimálně třígeneračního rodokmenu - genealogie. Pro záznam genealogického vyšetření využíváme běžně užívaných symbolů. Neexistuje sice žádný jednotný systém zápisu rodokmenů, symboly zde uvedené odpovídají současným doporučením.

12.10 Spolupráce genetiků, porodníků, neonatologů

Klinický genetik se podílí na prekoncepčních konzultacích především u párů s poruchou reprodukce, na konzultacích v průběhu gravidity v rámci možného ohrožení vývoje plodu například v případě akutního onemocnění těhotné a podobně. Další částí je aktivní spolupráce v procesu prenatálních vyšetření – kontrola a konzultace výsledků prenatálních screeningových vyšetření a koordinace neinvazivních i invazivních prenatálních vyšetření. V případě patologického nálezu u plodu se rodiče při genetických konzultacích seznamují jednak s charakterem onemocnění, které bylo prenatálně u plodu diagnostikováno, o jeho charakteru, klinických projevech, možnostech léčby, včetně kontaktu na specialisty, kteří se zabývají léčbou postnatálně, o možnostech dalšího rozhodování ve smyslu pokračování nebo ukončení gravidity v případě závažných postižení u plodu zjištěných do 24. týdne těhotenství. V případě rozhodnutí rodiny pro ukončení gravidity pak klinický genetik koordinuje další postup, při kterém zajišťuje doplnění dalších vyšetření plodu nutných pro komplexní diagnostický proces a genetickou konzultaci před plánováním dalšího těhotenství.

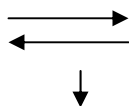
V případě, že se rodiče rozhodnou pro pokračování gravidity, zajišťuje genetik dle přání rodičů konzultace se specialisty, předává rodinu do péče specializovaného perinatologického centra, předává těhotné informace pro porodníka a neonatologa.

Prenatální diagnostika tak umožňuje v případě prenatálně zjištěného onemocnění optimalizaci komplexní postnatální péče o novorozence i matku a současně se snaží minimalizovat možné komplikace v péči o postiženého novorozence.

V případě porodu novorozence až s postnatálním podezřením na genetické onemocnění vstupuje klinický genetik do komplexního diagnostického procesu a snaží se přispět ke stanovení správné diagnózy a tím i zavedení správného terapeutického postupu.

Schéma č. 12.1 Návrh zajištění komplexní genetické prevence v reprodukční medicíně

Reprodukční medicína



Reprodukční genetika

- specializované genetické poradenství
- cytogenetické vyšetření
- molekulárně genetické vyšetření
- IVF-ICSI-PGD, úspěšná fertilizace
- prenatální screening I. trimestr – biochemický, ultrazvukový
- invazivní prenatální vyšetření – CVS, časná AMC
- perspektivně neinvazivní vyšetření fetálních buněk nebo volné DNA v krvi těhotné ženy
- prenatální screening II. trimestr – biochemický, ultrazvukový
- integrovaný screening I. a II. trimestru
- invazivní vyšetření II. trimestru – AMC, kordocentesa, UUT
- komplexní informace o výsledcích prenatálních vyšetření
- interdisciplinární péče o těhotenství při prenatálně zjištěném postižení plodu
- pravidelné prenatální kontroly porodnické
- perinatální péče
- následné specializované genetické poradenství

12.11 Terminologie, zkratky

alela - alternativní varianta genetické informace v konkrétním lokusu
mutace – trvalá změna nukleotidové sekvence nebo uspořádání DNA
genotyp – sada alel, které tvoří genetickou výbavu jedince
fenotyp – pozorovatelná exprese genotypu
monogenní choroba – choroba determinovaná alenami v jednom lokusu
homozygot – jedinec s identickými alenami v jednom lokusu
heterozygot – jedinec s rozdílnými alenami v jednom lokusu (přenašeč)
složený heterozygot – genotyp, kde se vyskytují dvě různé mutantní alely
proband – osoba, kvůli které je rodina vyšetřovaná
IVF – in vitro fertilizace – umělé oplodnění
ICSI – intracytoplasmatická injekce spermie
PGD – preimplantační genetická diagnostika
AMC – amniocentesa, odběr plodové vody
CVS – odběr choriových klků
UUT – umělé ukončení gravidity

12.12 Literatura

1. Hájek, Z., Kulovaný, E., Macek, M.: Základy prenatalní diagnostiky. Grada - Avicenum, 2000.
2. Harper, P.S.: Practical Genetic Counselling. 6th Edition. Arnold, 2004.
3. Havlovicová, M., Semanová, E.: Genetické poradenství. Neontologické listy, 10, 2004.
4. Kapras, J. a kol.: Pokroky v lékařské genetice. Zdravotnické aktuality 227, Avicenum 1992.
5. Macek M. a kol.: Využití lékařské genetiky v reprodukční medicíně, Časopis lékařů českých, 2002; 141(1):28-34
6. Michalová, K. Úvod do lidské cytogenetiky. Brno: IDV PZ, 1999.
7. Nussbaum, R.I., McInnes, R.R., Willard, H.E. Thompson & Thompson, Klinická genetika. Triton, 2004.
8. Schinzel, A. Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. 2nd Edition. De Gruyter, 2001.