

# Monogenně dědičná onemocnění

# Monogenní dědičnost

- **Dědičnost vázaná na jeden gen**
- **Platí Mendelovy zákony**
- **Možnost DNA vyšetření u některých onemocnění**

# Typy monogenní dědičnosti

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

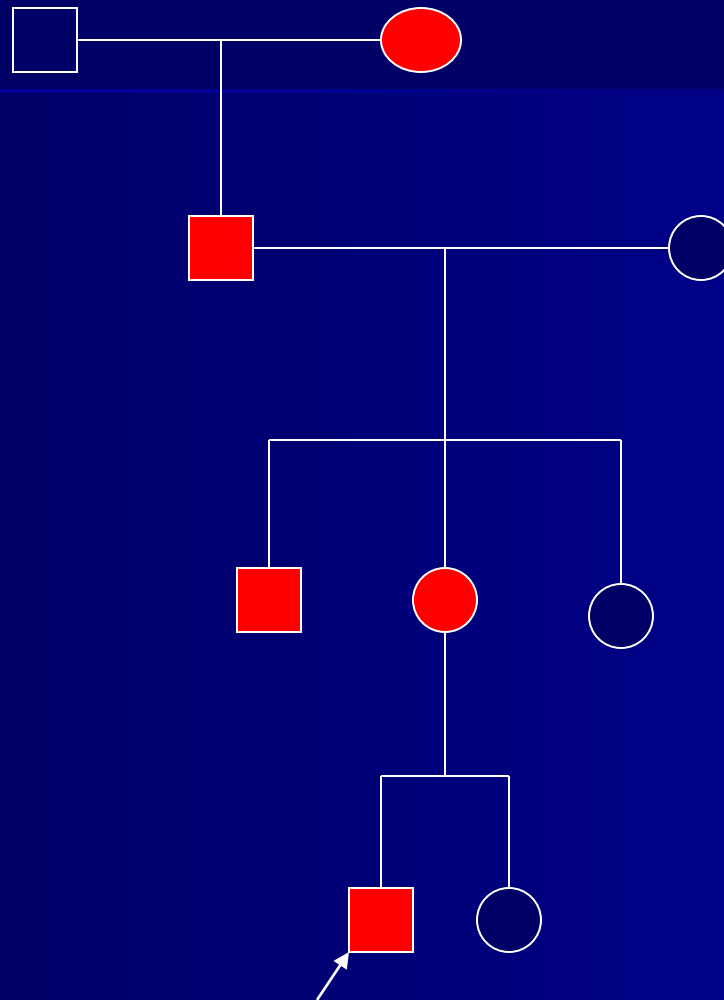
# Autosomálně Dominantní

- Dominantní alela je na autosomu
- Vertikální typ dědičnosti
- Postižený mívá postiženého jednoho rodiče
- Poměr pohlaví 1:1
- Nemocní jsou heterozygoti
- Riziko opakování pro potomky a sourozence postiženého je 50%

# AD dědičnost- Pozor !

- **Variabilní expresivita**
- **Neúplná penetrance**
- **Nové mutace**
- **Zdraví členové rodiny mají zdravé potomky**

# Rodokmen- AD dědičnost



# AD - příklady

- **Marfanův syndrom**
- **Huntingtonova chorea**
- **Neurofibromatosa I a II**
- **Achondroplasia**
- **Polycystické onemocnění ledvin  
adultní typ**
- **LQT syndrom**
- **Myotonická dystrofie I,II**

# Neurofibromatosa I

- **AD, lokalisace 17q11.2**
- **Café au lait plošné pigmentace**
- **Neurofibromy**
- **Hamartomy duhovky-Lishovy noduli**
- **PMR 10-30%, ortopedické potíže**
- **Neoplasie**
- **Variabilní expresivita, není hot spot oblast**
- **50% nové mutace**
- **RNA diagnostika, DNA dg přímá i nepřímá**



# Myotonická dystrofie I

- **AD, lok. 19q13.2-q13.3, amplifikace CTG**
- **Jedno z nejčastějších nervosvalových onemocnění**
- **Heterogenní potíže-myotonie, katarakta, arytmie, hypogonadismus, atrofie testes**
- **Kongenitální forma-velmi závažné potíže-hypotonie, křeče, poruchy výživy, PMR...**
- **Prenatálně polyhydramnion, snížení pohybů plodu**

# Achondroplasie

- **Výskyt 1 : 15 000-40 000**
- **dědičnost autosomálně dominantní**
- **90% jsou děti zdravých rodičů**
- **Starší otcové**
- **Identifikace genu FGFR3**
- **2 mutace vedoucí k záměně jedné AMK (98% c.1138G-A,**
- **1-2% c.1138G-C)**
- **Paternální původ mutací**
  
- **FGFR3 nukleotid mutovaný u ACH se jeví jako nejvíce mutovaný nukleotid v lidském genomu**

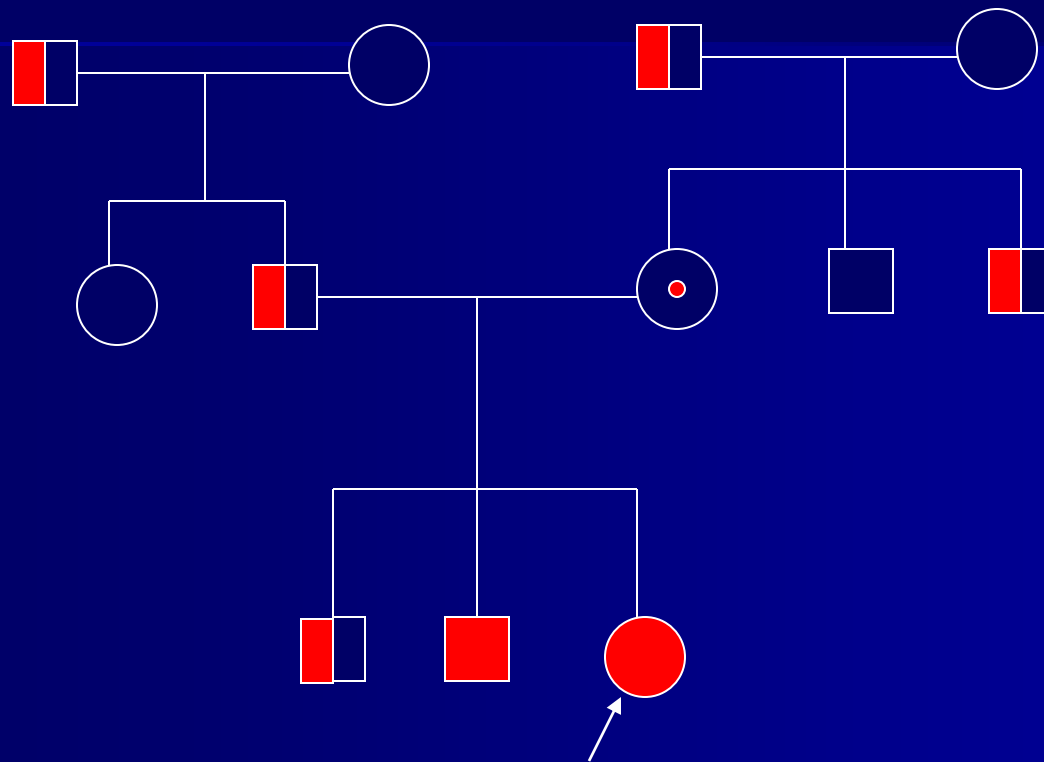
# Huntingtonova chorea

- **AD, lokalizace 4p**
- **Presenilní demence, atetoidní mimovolní pohyby**
- **Amplifikační mutace- expanze CAG 30-100x**
- **Nástup v dospělosti**
- **Asociované problémy**
  - ✓ **diagnostické testování**
  - ✓ **testování osob v riziku**
  - ✓ **genetické poradenství**
  - ✓ **prenatální diagnostika**

# Autosomálně Recesivní

- **Recesivní alela je na autosomu**
- **Horizontální typ dědičnosti**
- **Riziko pro sourozence 25%**
- **Poměr pohlaví 1:1**
- **Postižení se objeví pouze u homozygotů a složených heterozygotů**
- **Častější u příbuzenských vztahů**

# Rodokmen-AR dědičnost



# AR - příklady

- **Cystická fibrosa**
- **Fenylketonurie**
- **CAH(adrenogenitální syndrom)**
- **Spinální muskulární atrofie**
- **velká část dědičných poruch metabolismu**
- **nejčastější typ dědičnosti u vrozené hluchoty**

# Cystická fibrosa

- **AR, lokalizace 7q31.1**
- **Jedna z nejčastějších vážných dědičných nemocí u bělochů**
- **Frekvence nemocných v ČR 1/2500**
- **Frekvence přenašečů 1/25**
- **Gen CFTR zmapován v r. 1989**
- **v r.2004-1500mutací**

# Nejčastější mutace CFTR genu

F508del	68,8 %	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



# CF výskyt- etnické skupiny

<u>Skupina</u>	<u>výskyt</u>	<u>nosičství</u>
<b>Běloši</b>	<b>1/3000</b>	<b>1/25</b>
<b>Hispanci</b>	<b>1/9000</b>	<b>1/46</b>
<b>Afroameričané</b>	<b>1/15 300</b>	<b>1/60</b>
<b>Asijští Američané</b>	<b>1/32 100</b>	<b>1/90</b>

# CF-klinické projevy

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

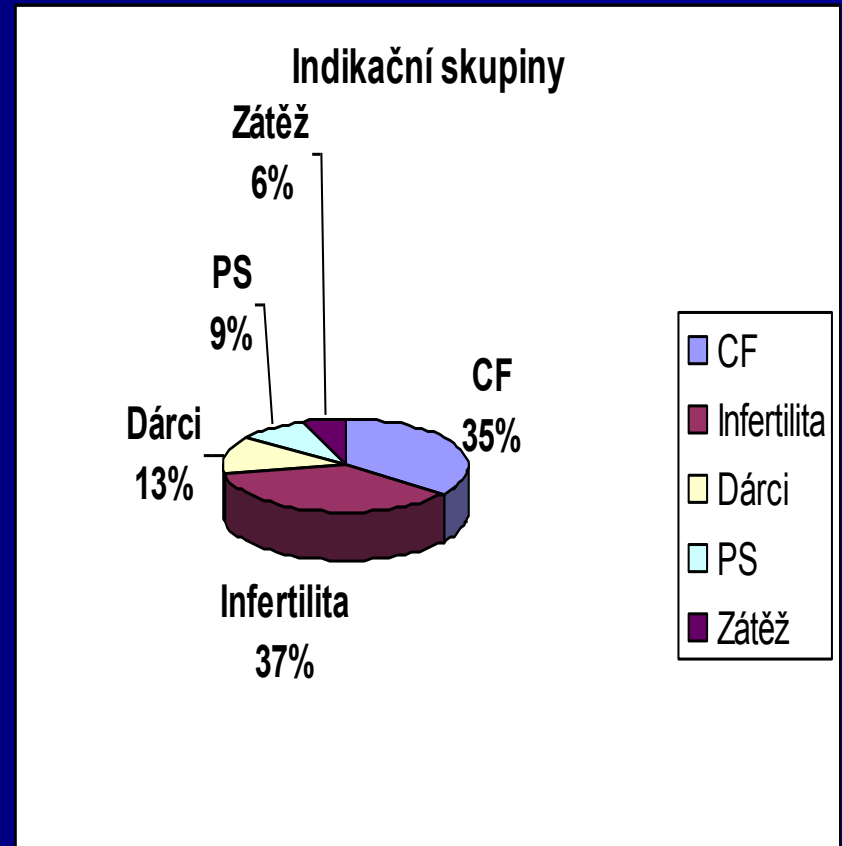
- **Atypický UZ obraz břicha plodu prenatálně**
- **Mekoniový ileus**
- **Opakované komplikované infekce dýchacích cest**
- **Neprospívání, průjmovité stolice s nestrávenými zbytky potravy, hepatopathie, insuficience pankreatu**
- **Zvýšená hladina Cl v potu**

# CF-terapie

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

# CF- indikační skupiny

- **CF** – podezření na cystickou fibrosu, CF v rodě
- **Infertilita** – opakované aborty, sterilita, neúspěšné IVF cykly
- Vyšetření **dárců gamet**
- **PS** -vyšetření příbuzných partnerů
- Jiná **zátěž** v rodě



# Cystická fibrosa

- Od r. 2009-novorozenecký screening !

# CAH-AGS

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

# CAH- AGS

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

# Fenylketonurie

- **AR, lokalizace 12q24.1**
- **Nemocní 1/8-9000, přenašeči 1/39**
- **Porucha metabolismu Phe a Tyr**
- **Novorozenecký screening**
- **Molekulárně genetická diagnostika**
- **Léčba-eliminační dietou-bez terapie PMR**
- **Léčba v graviditě-bez léčby riziko VVV plodu-CNS**



# Spinální muskulární atrofie

- **AR, lokalizace 5q12.2-13.3, SMN1 gen**
- **hypotonie, svalová atrofie**
- **Typ I-infantilní-maligní, typII-intermediární-maligní,typ III- adultní-Kugelberg-Wellander-benigní**
- **Typ I- úmrtí do 2 let, typ II- úmrtí v dětství, většinou sekundárně na respirační infekci**

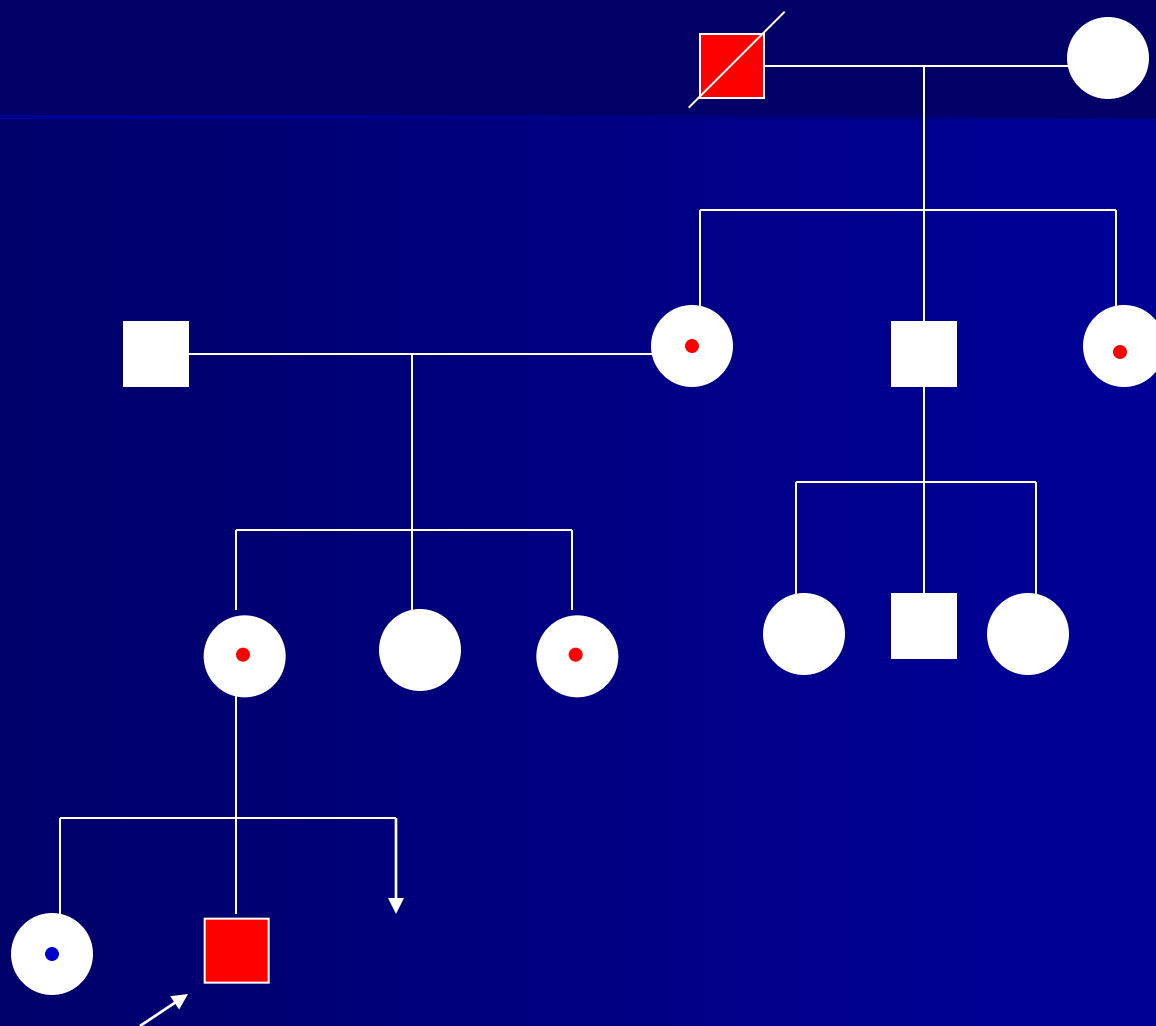
# Příbuzenské páry

- Zvýšené riziko především AR dědičných onemocnění
- Genealogické vyšetření
- Event. DNA základní analýza-CF, CAH, PKU
- Zátěžové testy se již neprovádějí

# X - Recesivní

- **Recesivní alela leží na chrom. X**
- **Postižení- u mužů, jeho synové jsou zdraví, dcery přenašečky**
- **Žena přenašečka- synové 50% riziko výskytu, 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 A

- **XR, lokalizace Xq28**
- **Výskyt 1/5000 mužů**
- **Nedostatek faktoru VIII-krvácivé projevy**
- **Těžká hemofilie pod 1%**
- **Léčba-substituční**
- **Molekulárně genetické vyšetření**
- **Vyhledávání žen –přenašeček**
- **Prenatální diagnostika-zábrana komplikací po porodu**

# DMD/BMD

- **XR, lokalizace Xp21**
- **Incidence u chlapců 1/3-6000**
- **Dystrofinopathie-chybění proteinu dystrofin ve svalových buňkách**
- **DMD-Duchenneova muskulární dystrofie- progresivní dystrofie, úmrtí kolem 20 roku věku**
- **BMD-Beckerova muskulární dystrofie-pomalá progrese**

# DMD/BMD

- **Molekulárně genetické vyšetření-60% mutací jsou velké delece**
- **Vyhledávání žen přenašeček-nepřímá DNA diagnostika, neurologie,UZ svalů, EMG, biochemie(JT,CK), svalová biopsie- imunohistochemické vyšetření, FISH,MLPA**
- **Prenatální diagnostika**



# X - Dominantní

- **dominantní alela je vázána na X chromosomu**
- **vzácný výskyt**
- **nikdy není přenos z otce na syna**
- **Incontinentia pigmenti**
- **Vitamin D resistantní rachitis**

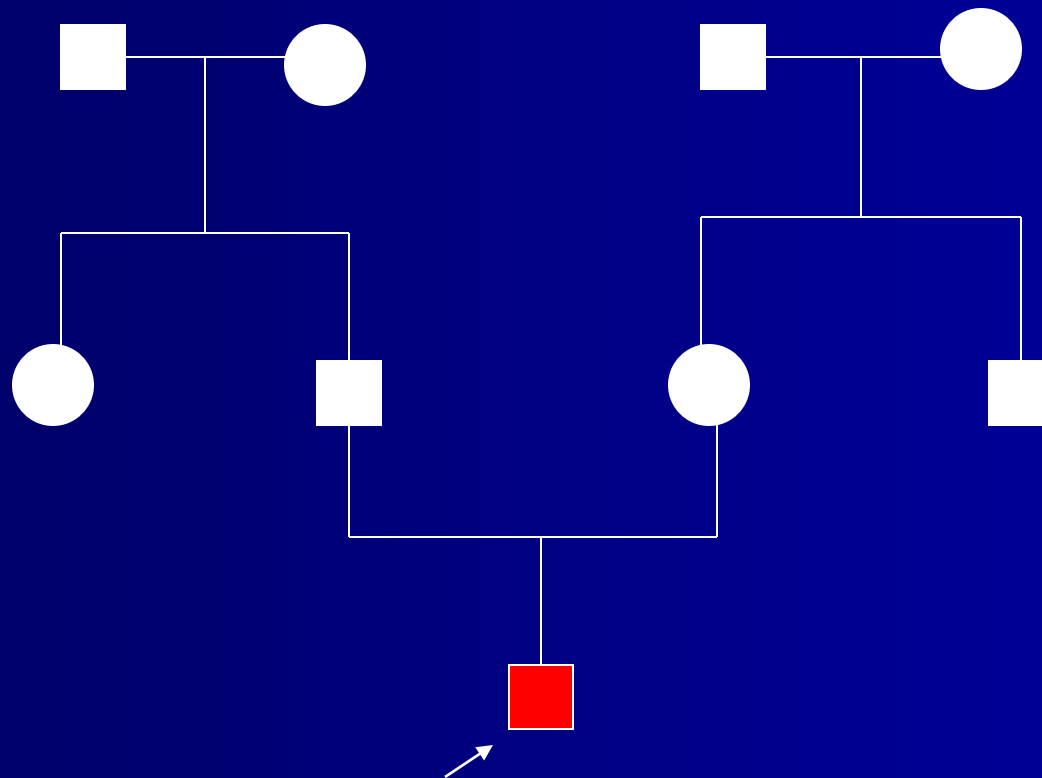
# Syndrom fragilního X

- **X- vázané onemocnění, lokalizace Xq27**
- **Není klasický typ XR dědičnosti**
- **1/1000 mužů, postižení jsou muži i ženy**
- **Nejčastější příčina PMR u mužů po M.Down**
- **Dif.dg u psychomotorické retardace**
- **Kraniofaciální dysmorfie, makrocefalie, makroorchidismus**
- **Amplifikační mutace, premutace, plná mutace přes oogenesu**
- **Dg. –DNA, cytogenetické vyšetření se již neprovádí**

# Mitochondriální dědičnost

- **vzácné metabolické poruchy**
- **mitochondriální DNA**
- **maternální typ dědičnosti**

# Rodokmen-obvyklá situace



# Molekulárně genetická vyšetření

- **detekce mutací**
- **vyhledávání asymptomatických přenašečů**
- **vyhledávání přenašeček X-váz.onem.**
- **identifikace jedinců – paternita**
- **testování predispozice k onemocnění s pozdním nástupem příznaků**
- **prenatální diagnostika, PGD**
- **onkogenetika-diagnostika, prediktivní testování**

# DNA diagnostika

- **Přímá – může potvrdit nebo vyloučit klinickou diagnosu, detekuje mutaci**
- **Nepřímá – segreganční – nepotvrdí diagnosu, musí se zakládat na přesné klinické diagnose, určí segregaci patologické alely v rodině**

# Podmínky DNA diagnostiky

- **Přesná klinická diagnosa – především při užití nepřímé diagnostiky**
- **Protokolární postupy – diagnostická kritéria**
- **Informovaný souhlas pacienta**
- **Genetické poradenství – etické aspekty**
- **Spolupráce genetické poradny a klinického pracoviště**

# Choroby s jednou příčinnou mutací

- **Huntingtonova chorea**
  - **Myotonická dystrofie**
  - **Syndrom fragilního X chromosomu**
- 
- **Přímá DNA analýza potvrdí nebo vyloučí onemocnění**
  - **pozor - diff. dg. - vyloučení jedné choroby může znamenat nemoc jinou (MD I . MD II)**



# Onemocnění s obtížnou DNA analýzou

- **Velké geny**
- **Privátní- unikátní mutace v každé rodině**
- **Více zodpovědných genů**

**(AD polycystosa ledvin, NF I, Marfanův syndrom, BRCA I a II,)**

# Asociované problémy

- **Presymptomatické testování**
- **Prenatální diagnostika**
- **Možnost diskriminace**
- **Ochrana výsledků genetického vyšetření**
- **Výsledek by nikdy neměla dostat třetí osoba bez souhlasu vyšetřovaného**

# Prenatální diagnostika monogenních onemocnění

- **DNA diagnostika – cíleně**
- **Rodina vyšetřena před  
plánovanou graviditou**

# Databáze DNA laboraotří v ČR

- **[www.uhkt.cz](http://www.uhkt.cz)**

- **ORPHANET**

- **EDDNAL**

- **OMIM**

# Multifaktoriální dědičnost

- Genetická výbava+zevní vlivy- práh-nemoc
- Riziko- odvozené z populačního výskytu jednotlivých onemocnění či vad
- Riziko opakování dále závisí na závažnosti postižení, počtu postižených v rodině, pohlaví postižených ...

# Empirické riziko

- Stanoveno na základě známých dat a zkušeností

# Pozor !

- Je nutné vždy vyloučit možnost monogenně dědičného postižení a vrozené chromosomové aberace

# Příklady

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



# Rozštěpy neurální trubice

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

# Rozštěpy rtu a patra

- Populační frekvence CL 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- genetická 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

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

# VCC-empirická rizika opakování pro další dítě

	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