

# Lékařská genetika a neurologie

Renata Gaillyová  
LF MU 2010

PQRSTUVWXYZABCDEFGHIJKLMNOP

- Mentální retardace
- Neuropathie
- Myopathie
- Poruchy chování
- Vrozené chromosomové aberace
- Syndrom fragilního X chromosomu
- Neurofibromatosa
- Tuberosní sklerosa
- Metabolické poruchy.....

E  
U  
R  
O  
L  
O  
G  
O  
H  
E

# Možnosti genetického poradenství

- Spolupráce při diferenciální diagnostice
- Informace rodin o genetickém riziku
- DNA/RNA diagnostika
- Informace o primární a sekundární prevenci
- Informace o možnostech prenatální dg.
- Prenatální diagnostika
- Vyhledávání osob v riziku, vyhledávání přenašečů (AR) a přenašeček (XR)
- Presymptomatické testy

# Neurologická onemocnění a genetické poradenství

- Nervosvalová onemocnění
- Onemocnění CNS
- Vrozené vývojové vady CNS
- Poruchy mentálních funkcí
- Poruchy chování

# Neurologická onemocnění a genetické poradenství

- Neuropathie
- Vrozené chromosomové aberace
- Syndrom fragilního X chromosomu
- Metabolické poruchy

# Neurologická onemocnění na OLG

- Počet pacientů vyšetřených v laboratoři DNA se v posledních 5 letech pomalu zvyšuje od asi 1000 do současných více než 2000 ročně
- Pro neurologická onemocnění je indikována DNA analýza u cca 150 - 300 pacientů ročně tj. asi 15%
- Většinu vyšetřených představují osoby v riziku onemocnění či přenašečství choroby

# Svalové dystrofie

Duchenne	XR
Becker	XR
Emery-Dreifuss	XR
Duchenne like	AR
Limb-girdl- Erb	AR
Cong. Musk. Dystr.	AR
Facioscapulohumer	AD
Distal	AD
	AD
Adult-limb-girdl	AD
Myotonic. Dystr.	AD (+anticipace)

# Možnosti vyšetření pacientů DMD/BMD

- přímá DNA analýza genu pro dystrofin syntézou 19 exonů dle Abbse 1991 (oblast Pm, ex 3, 4, 6, 8, 13, 19, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 60)
- nepřímá DNA analýza s využitím intragenových polymorfních míst STR44, STR45, STR49, STR50, 5' (CA)<sub>n</sub>, 3' (CA)<sub>n</sub>
- **MLPA - detekce delecí a duplikací**
- RNA analýza svalové tkáně, reverzní transkripce, PCR, sekvenční analýza
- PT test
- od 2006 DHPLC u probandů bez delece a RNA



# Možnosti vyšetření potenciálních přenašeček

- nepřímá DNA analýza
- mRNA ze svalové biopsie
- real time PCR využívající fluorescenčních sond a koamplifikace referenčního genu
- **MLPA - vyšetření nejčastějších delecí a duplikací**
- FISH delecí v genu pro dystrofin - sondy Cytocel (ex 3-6, 8, 12, 13, 17, 19, 32-34, 43, 44, 45, 46-47, 48, 50, 51, 60)

# Prenatální diagnostika DMD/BMD

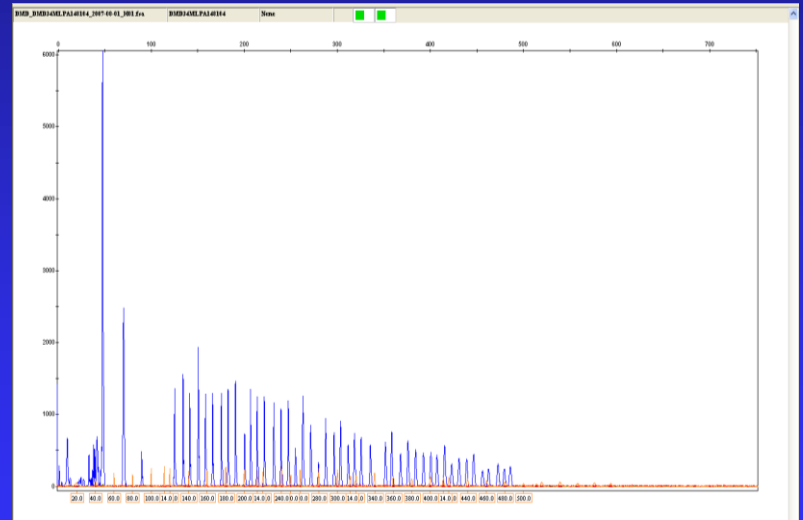
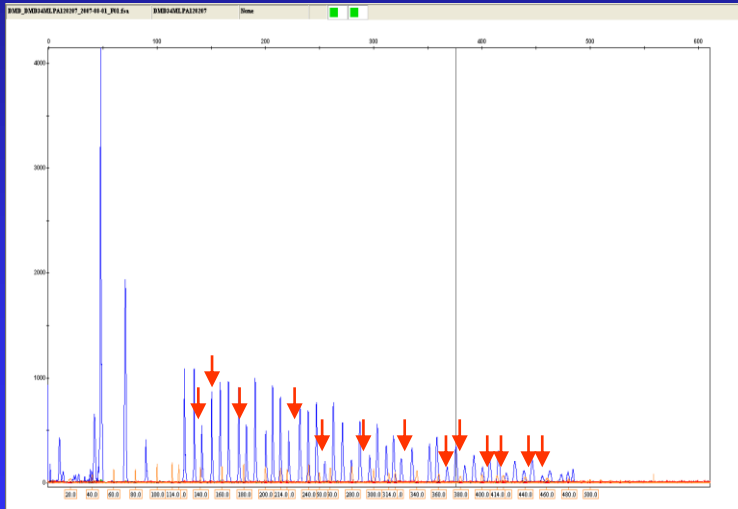
- volba pohlaví
- přímá DNA analýza detekce příčinné mutace v rodině v genu pro dystrofin u plodu mužského pohlaví
- nepřímá DNA analýza
- FISH delecí genu pro dystrofin
- svalová biopsie plodu

# Závěr

- kombinací vyšetření se zvýší úspěšnost vyhledávání potenciálních přenašeček i možnosti prenatální nebo preimplantační genetické diagnostiky
- využití DNA analýzy, MLPA a metody FISH sníží nutnost svalové biopsie u žen - potenciálních přenašeček DMD / BMD

# Detekce delece DMD exonů

## Metoda MLPA® Multiplex Ligation Probe Amplification



# Parent project

- Finančně podporujeme výzkum a budoucí léčbu Duchenne/Beckerovy svalové dystrofie (DMD/BMD) v České republice.
- Získáváme finanční prostředky od státních a soukromých organizací v zájmu zajištění všech cílů uvedených ve stanovách organizace.
- Získáváme, zpracováváme a předáváme informace rodičům i odborné veřejnosti o výzkumu DMD/BMD a základní i specializované péči.

# Kongenitální myopatie

Nemalin. myop.	AR nebo AD
Centronuklear	XR letal, AD. AR
Central core	AD
Cong. fibre t. dispr.	?
Cong. musk. dys.	AR, heterog.
Cong. myotonic. d.	AD, maternální

# Metabolické myopatie

mitochondriální	heterogenní
Def. cytochrom ox.	AR
Late onset +ophthalmoplegia	AD někdy
Luft type	sporad., mitochond.
Kearns- Sayre	??, větš. sporad.
Carnit. palm. t.def.	AR
Mc Ardle	AR
Jiné glykog. ,ne 8	AR

# Myotonické syndromy

MD 1, MD 2	AD
M.C.Thompson	AD
M.C. recesivní typ	AR
Param. Cong.	AD
Per. Par. Hypo Ca	AD
Normo Ca	AD
Schwarz-Jampel	AR



# Myotonická dystrofie 1

- AD
- lokalizace 19q13,2
- Expanze tripletu CTG
- Přímá DNA diagnostika
- Široké spektrum klinických příznaků
- Kongenitální forma se závažným klinickým průběhem

# Myotonická dystrofie 2

- AD
- Vzácnější typ
- Lokalizace na chromosomu 3
- Expanze CCTG
- Klinické projevy bývají mírnější
- Nemá kongenitální formu

# Nemoci CNS

- Huntingtonova choroba AD
- Sclerosis multiplex
- Parkinsonismus
- Rettův syndrom XD?
- Neurofibromatosis I, II AD
- Sclerosis tuberosa AD

# Huntingtonova choroba

- AD dědičnost, 4p, amplifikační mutace CAG
- frekvence asi 4-7 na 100 000
- první příznaky většinou mezi 30-40 rokem
- není terapie
- diagnostické testy
- presymptomatické testy
- testy u osob s iniciálními příznaky
- genetické poradenství, protokolární postupy

# Společnost pro pomoc při Huntingtonově chorobě

- Pozdní DNA diagnostika
- Asociované problémy
- Etické
- Psychologické
- Sociální
- Prenatální diagnostika
- Preimplantační genetická diagnostika

# Neurofibromatosa typ I

- Frekvence onemocnění cca 1/3000
- Lokalizace 17q11.2
- Dědičnost - autosomálně dominantní s téměř 100% penetrancí a velmi variabilní expresivitou
- Cca 50% případů jsou nové mutace
- Progredující onemocnění

# NF I - klinické projevy

- Skvrny café au lait - 6 a více o průměru nad 1cm
- mnohonásobné pigmentové anomálie
- četné fibromy nebo neurofibromy, jiné intra- či subkutánní dysplastické nádory, tu podél nervových kmenů, tu jiných orgánů
- časté neurologické nebo oční poruchy
- často anomálie skeletu
- PMR asi v 10%
- makrokranie, neurofibrom víčka, zákal rohovky, Lishovy uzlíky na iris

# NF I - DNA analýza

- Gen NF I - 60 exonů
- Nejsou známa místa s vyšší frekvencí mutací
- 50% onemocnění způsobeno de novo mutacemi
- Mutace v tumor - supresorovém genu



# Interdisciplinární spolupráce

- Specializovaná vyšetření dítěte a rodičů event. dalších příbuzných - kožní, oční, neurologické, rtg, CT, MRI
- Dispenzarizace nemocného, pravidelné kontroly včetně zobrazovacích metod a preventivní onkologie

# Základní diagnostická kritéria NF I

(Pro diagnózu je nutná přítomnost dvou a více z následujících příznaků.)

- skvrny barvy bílé kávy ( u dětí pět a více skvrn o průměru 0,5cm a více, u dospělých 6 a více skvrn o průměru nejméně 1,5 cm)
- dva a více neurofibromů jakéhokoli typu nebo jeden plexiformní neurinom
- mnohočetné axilární nebo inguinální pihy
- dysplázie sfenoidálního křídla nebo kongenitální ohnutí nebo ztenčení kortikální části dlouhých kostí (s nebo bez pseudoarthrosy)
- gliom optického nervu bilaterálně
- dva a více Lishových nodulů (hamartom duhovky)
- příbuzný I. stupně s NF1 podle těchto kritérií

# Neurofibromatosa II

- AD
- lokalizace 22q11
- bilaterální / unilaterální neurinom acustiku, paraspinální neurofibromy, cataracta, neurinom acustiku u příbuzného prvního stupně
- DNA/RNA dg.

# Poruchy mentálních funkcí

- Demence
- Alzheimerova choroba
- Creutzfeldt-Jakobova choroba
  
- Mentální retardace

# Mentální retardace

- **Není diagnosa použitelná pro genetické poradenství**
- **Vylučujeme**
  - **Syndrom fragilního X**
  - **Vrozenou chromosomovou aberaci včetně mikrodelečních syndromů a subtelomerických delecí a submikroskoopických změn detekovatelných pomocí array CGH**
  - **Metabolickou poruchu**
  - **Genetický syndrom**

# Epilepsie

- **Heterogenní skupina**
- Primární - sekundární
- Zevní vliv - hereditární
  
- Absence - AD?
- Neonatální klony - sporad., AD, lok. chr. 20
- Myoklonie - AR?, neurodegenerativní onemocnění
- Parciální benigní - AD?

# Genetická rizika u idiopathické epilepsie

Nemocný	Riziko opakování v %
Jednovaj. dvojče	Asi 60
Dvouvaj. Dvojče	Asi 10
Sourozenec pod 10 let	6
Sourozenec nad 25 let	1-2
Sourozenec	2-5
1 rodič	4
1 rodič + sour.	Asi 10
Oba rodiče	Asi 15
populační	1

# Vrozené vývojové vady

- NTD, spina bifida
- Encephalokélé
- Hydrocephalus
- Mikrocephalie
- Makrocephalie
- Holoprosencephalie
- Agenesis corporis callosi
- Kraniostenosy



# Neurodegenerativní a metabolická onemocnění

- Fenylketonurie
- Leukodystrofie - AR, XR
- Strádatvé choroby - AR, AD
- Jiné - AR, XR, heterogenní

# Metabolická onemocnění

## Biochemická genetika

- Klinická a neurologická diagnostika
- Biochemická diagnostika
- Genetická diagnostika
- Terapie

# Spinální svalová atrofie (SMA)

- 5q12.2-13.3 - gen SMN1
- typ I, II a III
- vyhledávání homozygotů - nemocných - časná postnatální diagnostika
- prenatální diagnostika
- vyhledování přenašečů

# Další často vyšetřované nemoci

- Smith-Lemli-Opitz syndrom
- Wilsonova choroba
- Některé další dědičné poruchy metabolismu
- Fridreichova ataxie
- Spinocerebelární ataxie
- Hereditární motoricko-senzorické neuropathie (Charcot-Marie-Tooth)
- Kraniostenosy