

Lékařská genetika a dětské lékařství

LF MU 2010

Genetika napříč medicínou od A do Z...

...od **P**atologie k **P**renatální diagnostice

ortopedie

gynekologie

psychiatrie

dermatovenerologie

pediatrie

ORL

oční

neurologie

mikrobiologie

infekční lékařství

patologie

hematologie

neonatologie

anesthesiologie

Plastická chirurgie

ortopedie

PQRSTUVWXYZABCDEFGHIJKLOP

Ě
T
S
K
É
L
É
K
A
Ř
S
T
V
Í

- 90% onemocnění monogenně dědičných se projeví v prepubertálním období
- Většina chromosomových aberací, vývojových vad

Děti

- s vrozenými vývojovými vadami a jejich rodiny

Děti

- s podezřením či potvrzením dědičné choroby a jejich rodiny
- s podezřením nebo potvrzenou dědičnou poruchou metabolismu a jejich rodiny

Děti

- s podezřením na vrozenou chromosomovou aberaci
- (stigmatisace, vývojové vady, neprospívání, prematurita)

Děti

- s předčasnou či opožděnou pubertou
- s vývojovými vadami genitálu
- s malým či nadměrným vzrůstem

Děti

- pro náhradní rodinnou péči

Děti

- s psychomotorickou retardací
- s mentální retardací

Děti

- onkologičtí pacienti
- pacienti s podezřením na hereditární nádorové onemocnění

Novorozenec

- Vrozené vývojové vady
- Vrozené chromosomové aberace
- Atypická vizáž-stigmatizace
- Novorozenecký screening - časný záchyt některých onemocnění

Novorozenec - vrozené vady

Novorozenec

do 28. dne života

- Převratné změny - mění se životní podmínky jedince
 - Adaptace na zevní prostředí
 - Zahájení výživy

Fetální hojení přetrvává první týden života

Rozštěpy rtu a patra

- Populační frekvence CL 1/500-1/1000
- Většinou multifaktoriálně dědičná vada
- U chromosom. trisomií (+13,+18)
- Genetické syndromy asociované s CL/CP/CLP (van der Woude sy, EEC sy, Pierre Robin sequence...)
- Prenatální dg. UZ vyšetřením (není zcela spolehlivá) - důležitá pro informaci rodičů, upřesnění rizika, plánování dalšího postupu, neonatální rekonstrukce
- Prevence - kyselina listová

Rozštěpy rtu (CL) a patra (CP) genetická rizika

| Vztah k nemocnému | CLP | CP |
|-------------------------------|------|------|
| sourozenec - obecné riziko | 4% | 1,8% |
| sourozenec - izolovaný výskyt | 2.2% | |
| 2 sourozenci | 10% | 8% |
| sourozenec a rodič | 10% | |
| dítě | 4,3% | 3% |
| příbuzný 2. stupně | 0,6% | |

Patauův syndrom + 13

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

Patauův syndrom 47,XY,+13



Výhody časně operace

- Zlepšení příjmu stravy
- Omezení respiračních infektů v kojeneckém věku
- Příznivé hojení operační rány a tím časný rozvoj fyziologické mimiky úst a vývoje řeči
- Zásadní zlepšení psychosociálního zařazení rodičů ve společnosti

Výrazný psychosociální vliv na rodinu a tím vývoj dítěte

Vrozené srdeční vady (VCC)

- 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...)

Vrozená srdeční vada

empirická rizika opakování pro další dítě

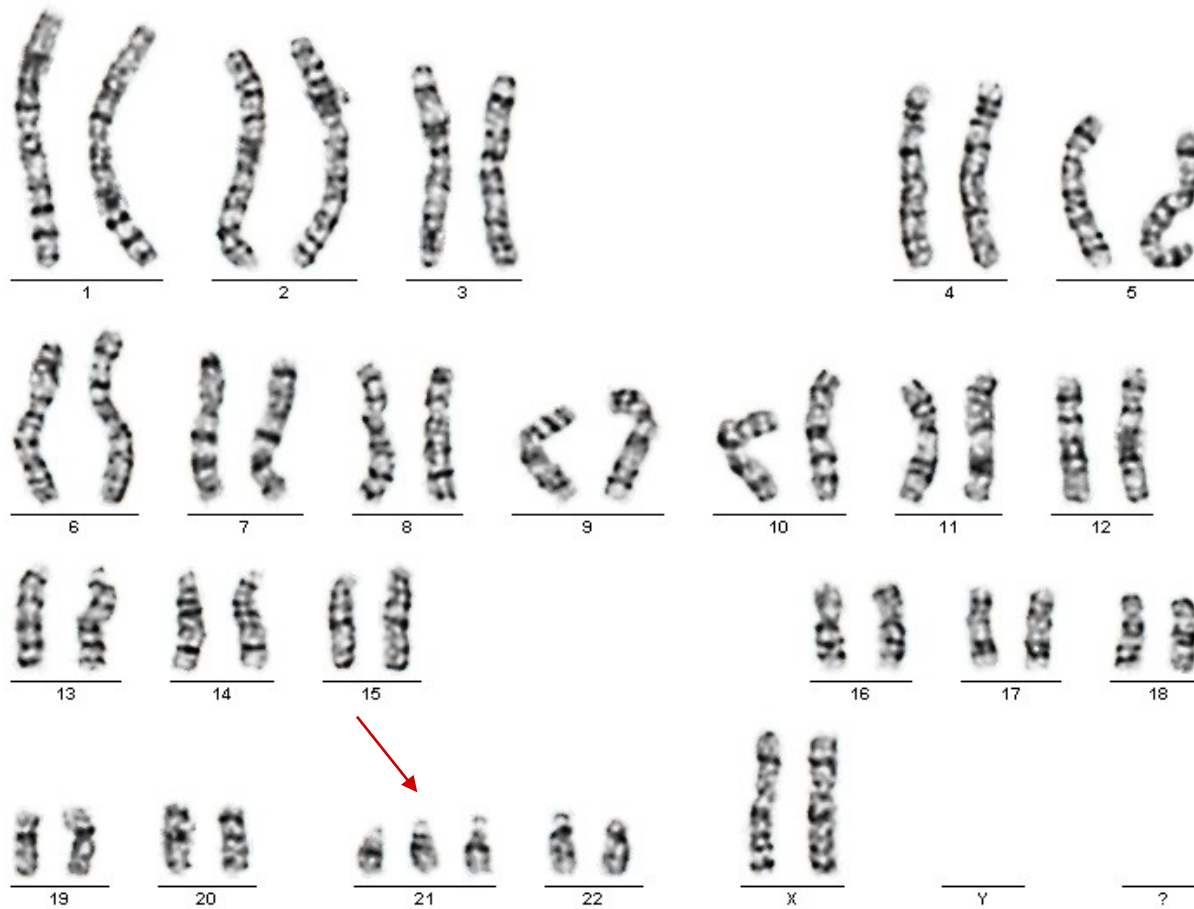
| vada | postiž. souroz. | postiž. rodič. |
|-------------------------|--------------------|-------------------|
| Defekt komorového septa | 3% | 4% |
| Ductus art.patens | 3% | 4% |
| defekt síňového septa | 2,5% | 2,5% |
| Fallotova tetralogie | 2,5% | 4% |
| Stenosa a. pulmonali | 2% | 3,5% |
| Koarctace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

Vrozená srdeční vada empirická rizika opakování pro další dítě

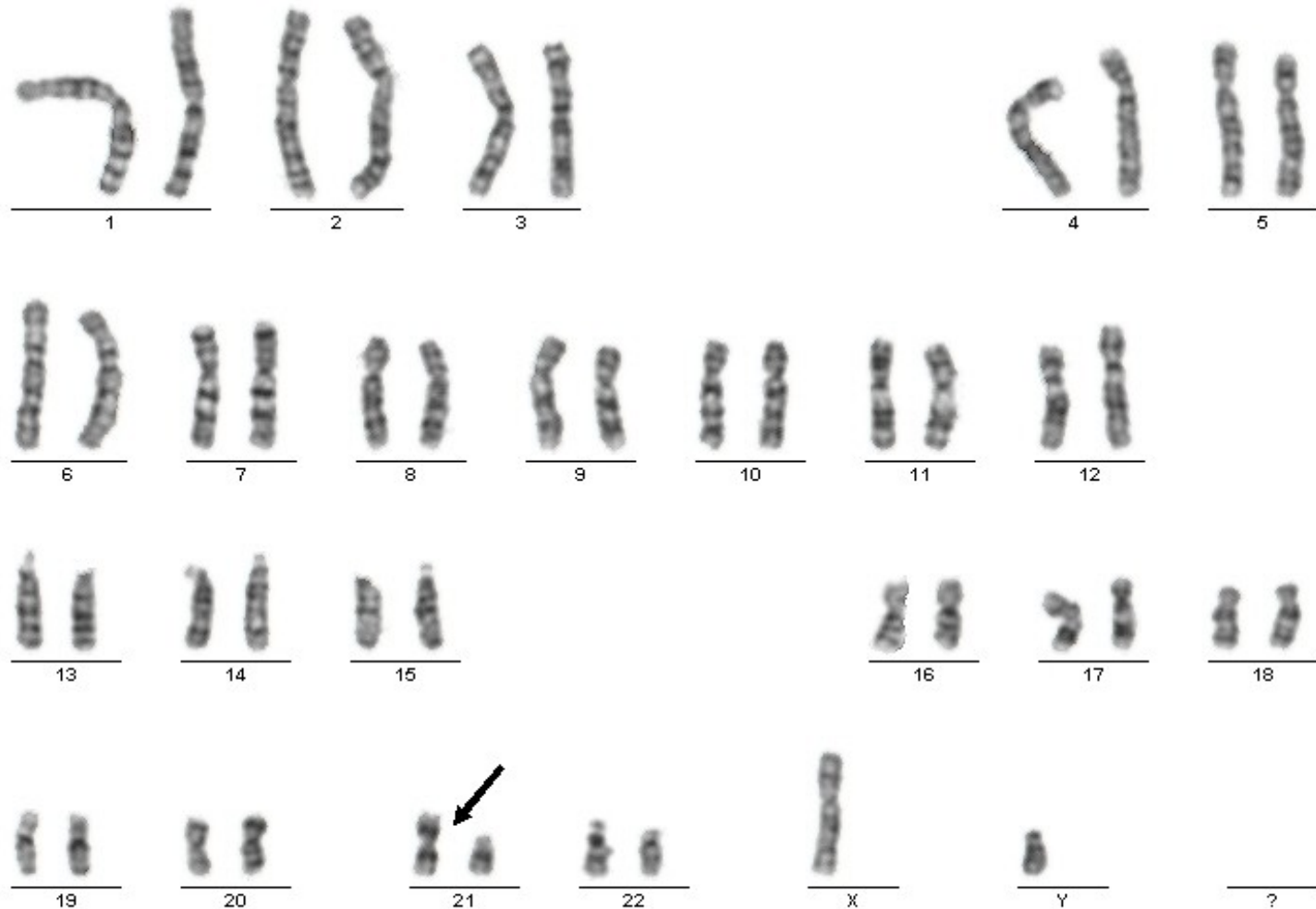
| | riziko v% |
|---|-----------|
| více než 2 postižení příbuzní prvního stupně | 50 |
| izol. případ - sourozenec | 2 - 3 |
| příbuzný 2. stupně | 1 - 2 |
| postižený otec | 2 - 3 |
| postižená matka | 5 |
| dva postižení sourozenci | 10 |

Vrozené chromosomové aberace

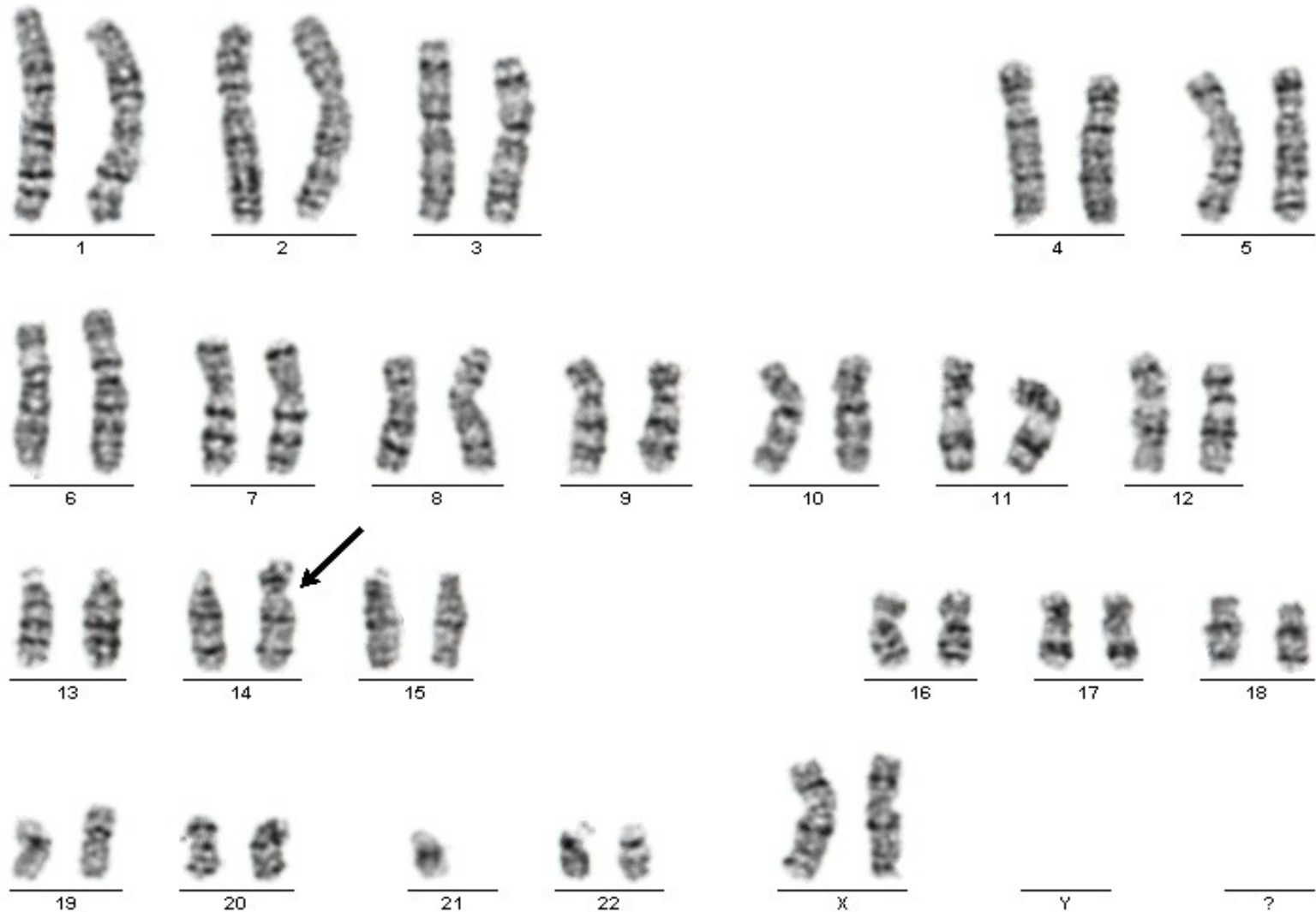
Downův syndrom - trisomie 47,XX,+21



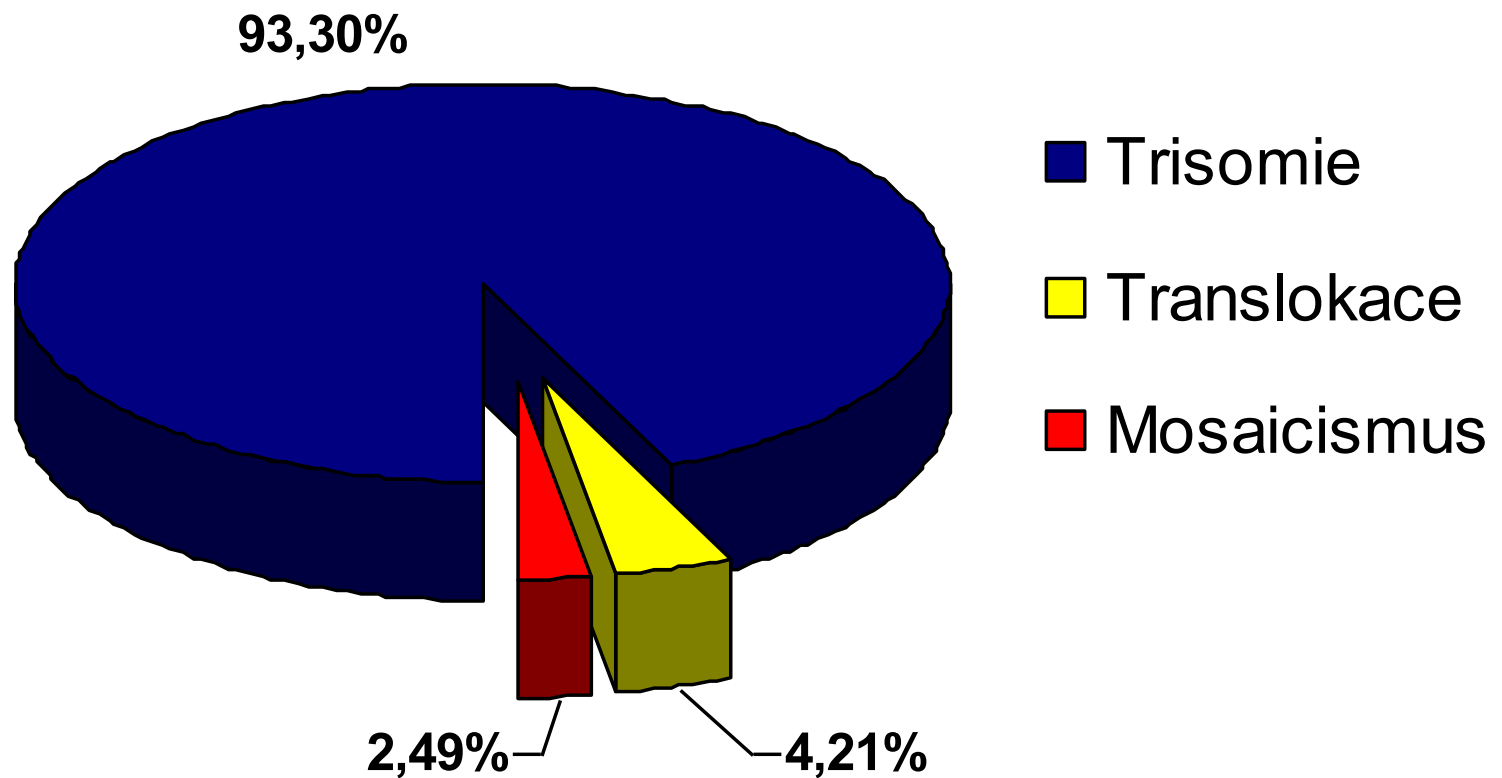
Downův syndrom-translokace 46,XY,t(21;21)



Translokace u matky 45,XX,+ (14;21)



Cytogenetické nálezy u Downova syndromu v České republice 1994 - 2001



Riziko Downovy syndromu u plodu vzhledem k věku matky (v %)

| <u>Věk matky</u> | <u>riziko VCA v %</u> | <u>+21</u> |
|------------------|-----------------------|------------|
| • 20-24 | | pod 0,1 |
| • 35 | | 0,4 |
| • 40 | | 1,3 |
| • 45 | | 4,4 |
| • 47 | | 7,0 |

Novorozenec s podezřením na vrozenou chromosomovou aberaci

- Informace optimálně v přítomnosti obou rodičů, novorozence a ošetřujícího neonatologa
- Vysvětlení důvodu genetického vyšetření dítěte
- Proč doporučujeme stanovení karyotypu, informace o možném výsledku a o termínu, kdy bude výsledek k dispozici

Novorozenec s Downovým syndromem

- Sdělení výsledku vyšetření v klidném prostředí, v přítomnosti obou rodičů a dítěte
- Podání základních informací o chorobě a péči o dítě
- Domluva termínu kontrolního vyšetření, při kterém většinou doplňujeme vyšetření rodičů a další informace
- Kontakt na potřebné specialisty

Péče o dítě s Downovým syndromem

- Neonatologie
- Pediatrie
- Rehabilitace
- Endokrinologie
- ORL
- Oční
- Psychologie – psychiatrie
- Gastroenterologie
- Stomatologie
- Speciální pedagogika
- Lékařské genetiky

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

Novorozenecký screening do 10/2009

- Fenylketonurie
- Kongenitální hypothyreosa
- Kongenitální adrenální hyperplasie
- Ortopedické vyšetření luxace kyčelních kloubů
- Kongenitální katarkta

Screenované choroby od 10/2009

- Endokrinní onemocnění
- Kongenitální hypothyreosa
- Kongenitální adrenální hyperplasie - CAH

(frekvence u novorozenců 1/2900)

Screenované choroby od 10/2009

- Dědičné poruchy metabolismu
- Fenylketonurie (PKU, HPA)
- Leucinóza
- MCAD
- LCHAD
- VLCAD
- Def.karnitinpalmitoyltransferázy I a II
- Def.karnitinacylkarnitintranslokázy
- Glutarová acidurie
- Izovalerová acidurie

(1/4000)

Screenované choroby od 10/2009

- Jiné
- Cystická fibrosa

(1/4000)

- Kumulativní riziko všech screenovaných onemocnění 1/1200

Předškolní a školní věk

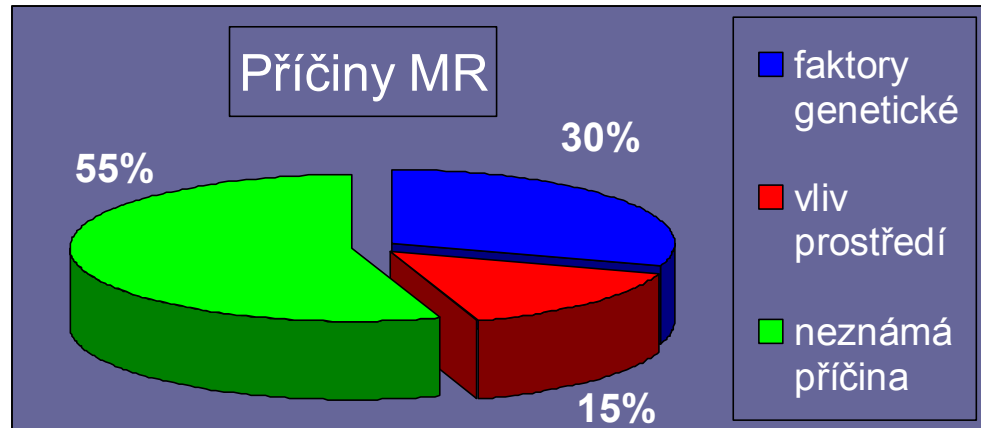
- Psychomotorická a mentální retardace
- Atypická vizáž - stigmatizace
- Poruchy růstu, ortopedické anomálie
- Některé vrozené vývojové vady
- Monogenně dědičná onemocnění (nervosvalová onemocnění, poruchy metabolismu..)
- Celiakie, diabetes mellitus

Duchenne/Beckerova svalová dystrofie

XR dědičnost
1/3000 chlapců

Mentální retardace

- Výskyt MR u 2-3 % populace
- Příčiny MR:



- 5 - 10% pacientů s idiopatickou psychomorickou retardací - nebalancované subtelomerové aberace do velikosti 3 Mb (Rooms *et al.* 2004)
subtelomerický screening pomocí MLPA
- 17 - 20% pacientů s idiopatickou PMR -
kauzální nebalancované aberace
(Hochstenbach *et al.* 2009, Andrieux *et al.* 2009)
celogenomový screening pomocí array-CGH

Mentální retardace

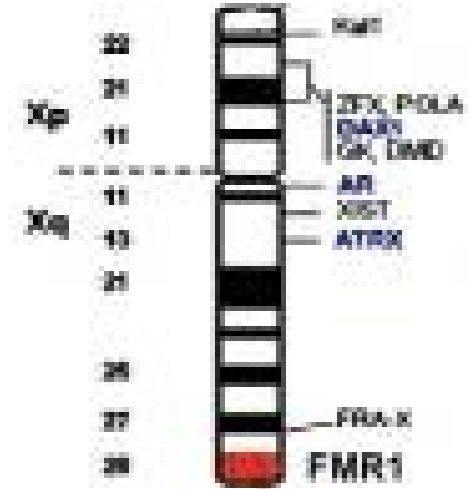
Populační incidence

- Nejméně **3%** populace -
nejnákladnější diagnosa pro ZP v
USA a Holandsku (Salvator-Carulla
Psychopathology 2008) - i pro stát
závažné socioekonomické důsledky
- **2,5%** střední defekt
- **0,5%** těžký defekt
- poměr pohlaví **2M:1F** !!

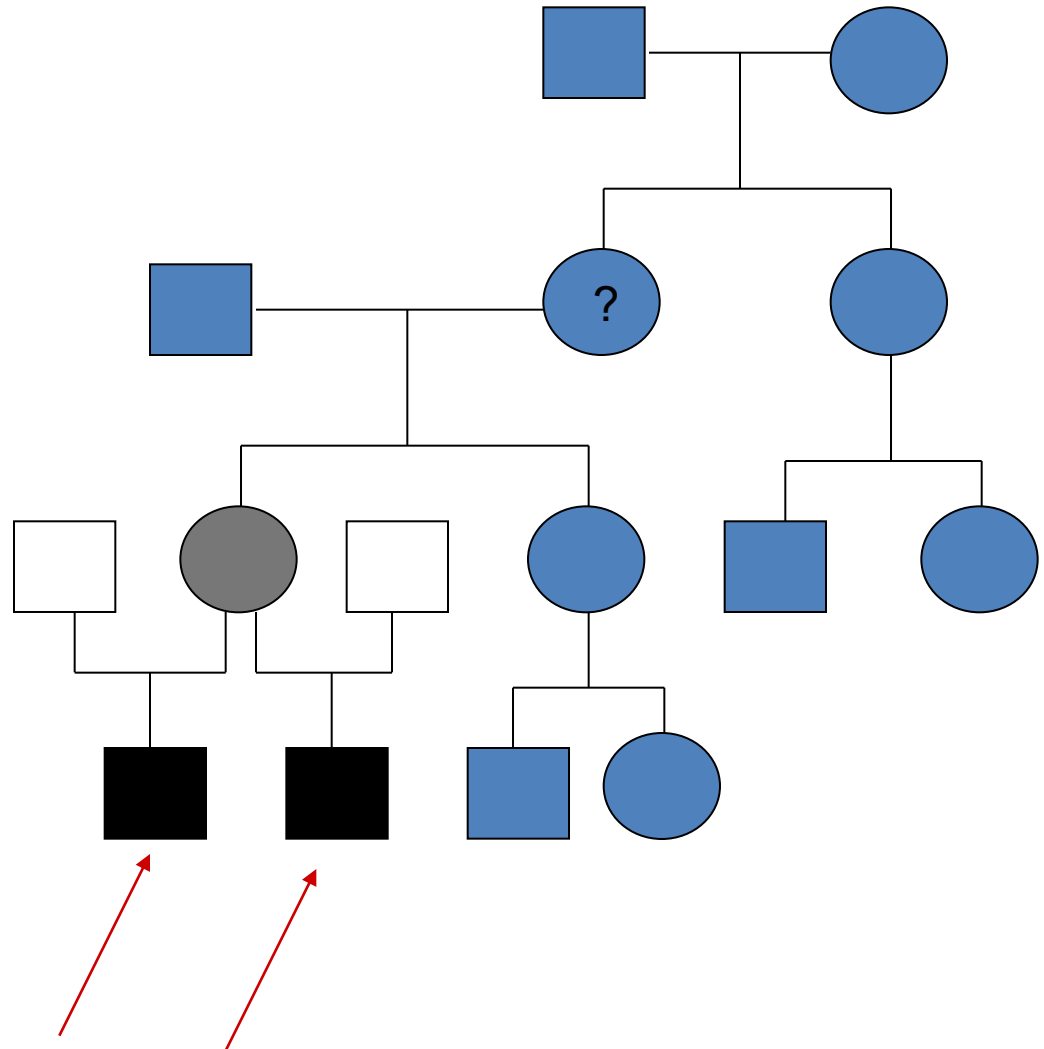
Mentální retardace - etiologie

- Asi u **50%** pacientů zůstane dosud **neobjasněna**
- **negenetická** - hypoxie plodu, úmrtí jednoho plodu, vaskulární poruchy
- **teratogenní** (fetální alkoholový syndrom-FAS -1% v popul., hydantoin, maternální fenylketonurie (PKU, HPA), Diabetes mellitus, intrauterinní infekce
- **polygenní** - z Gaussova rozložení 2,3% populace (při normě 100 a 1SD 15)
- **chromosomální** - 1% mikrodelece/duplikace
- **monogenní** - 1% AD, AR, XL VMV

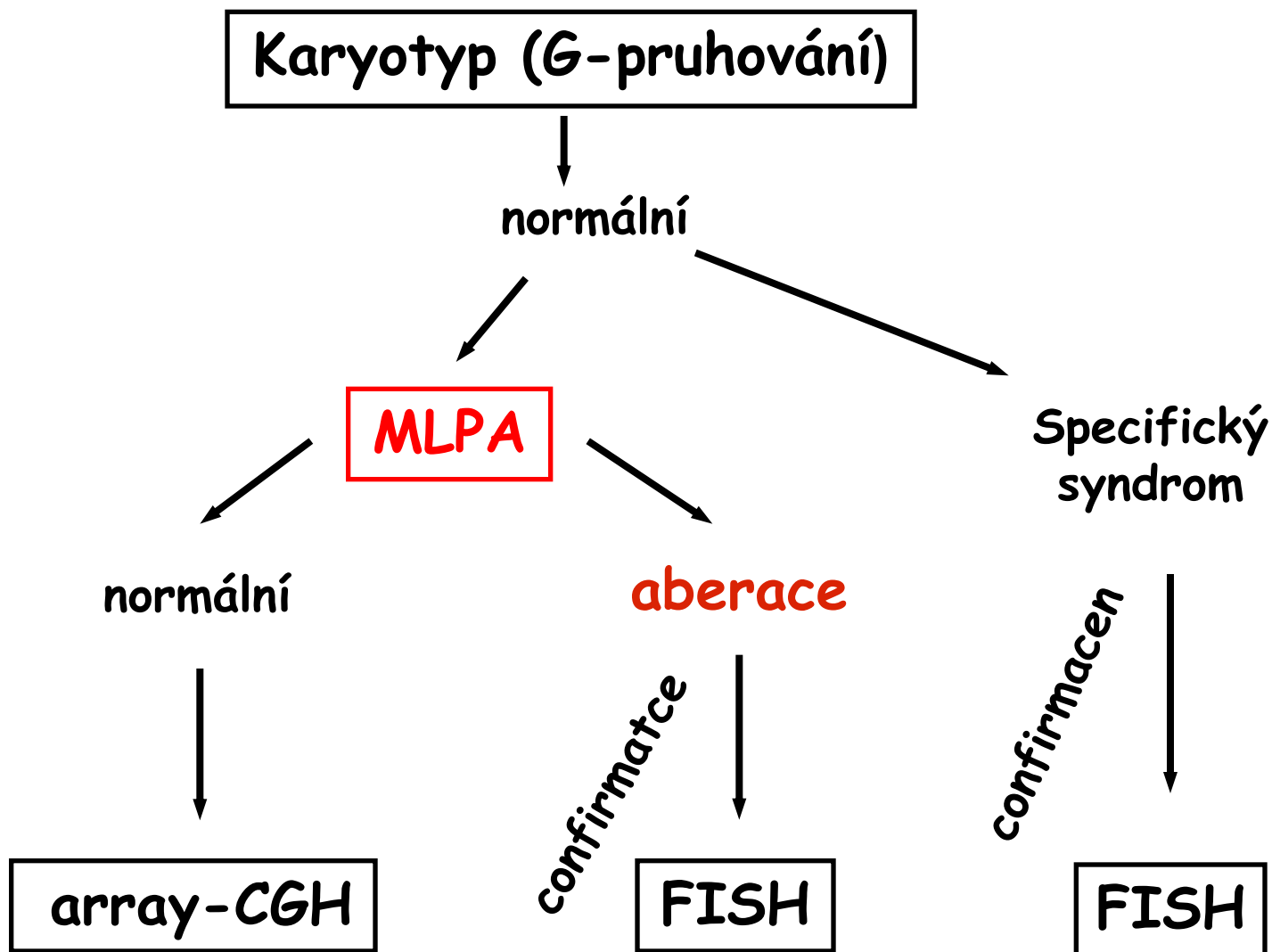
Syndrom fragilního X chromosomu



Syndrom fragilního X - rodokmen



Postup při genetickém vyšetření pacientů s idiopatickou mentální reatardací



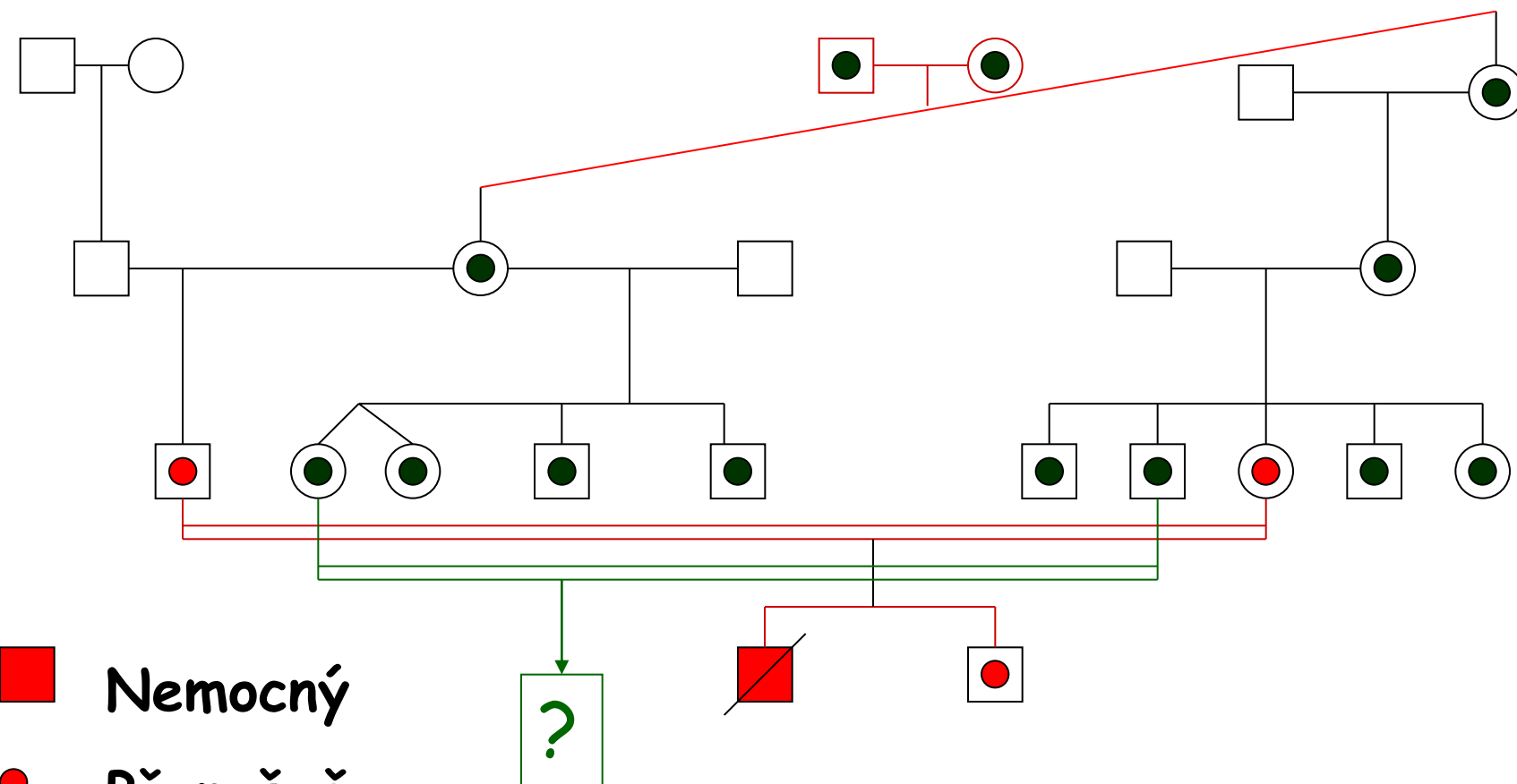
Dědičné poruchy metabolismu

- Závažné a často vzácné choroby
- Často AR dědičné – riziko 25% opakování u sourozence
- Méně často dědičnost autosomálně dominantní nebo X-vázaná
- Mitochondriální dědičnost
- Téměř všechna dědičná onemocnění dnes lze nazvat DPM – porucha funkce enzymu – proteinu

Kdy myslet na DPM

- Informace z rodinné anamnesy ukazují na dg. DPM
- Příbuzní rodiče
- Úmrtí dítěte za příznaků akutního nevysvětlitelného onemocnění (sepsa, encephalopathie, SIDS...)
- IUGR, hypotrofie novorozence, dysmorfické rysy, vrozené vývojové vady, PMR, neurologické příznaky, postižení více systémů, neobvyklý zápach....
- Komplikace gravidity matky – HELP syndrom, steatosa jater

Příbuzní partneři Morbus Pompe



Nemocný



Přenašeč



Možný přenašeč -
nevyšetřen

Dospívání

- Poruchy pohlavního vývoje
- Puberta předčasná a opožděná
- Poruchy pohlavní identity
- Dědičné onkologické syndromy

Klinefelterův syndrom 47,XXY

- 1:670
- do puberty často bez nápadností
- opožděná puberta
- hypogonitalismus
- aspermie, sterilita
- ženské rozložení tuků
- gynekomastie
- chabé ochlupení

Turnerův syndrom

- 1/2500 děvčátek, min 95% plodů se potratí
- prenatalně - hydrops foetus, hygroma coli
- postnatálně - lymfedém nártů a bérců, pterygium coli, VCC - koarktace aorty, malý vzrůst (léčba STH), další VVV, hypogenitalismus, hypergonadotropní hypogonadismus sterilita
- asi 45% jiný karyotyp mozaiky 45,X/46,XX/46,XY/47,XXX, strukturální aberace chromosomu X

Plánování rodičovství