

PRENÁTÁLNÍ DIAGNOSTIKA

Hanáková, Makaturová, Němečková



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VYŠETŘOVACÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

- neinvazivní
- invazivní



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



NEINVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY - prenatální screening

- UZ vyšetření plodu
- biochemické vyšetření z krevního séra matky
- **kombinace těchto metod**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Prenatální screening

- v každém těhotenství existuje riziko asi 3 – 5%, že plod ponese nějakou vrozenou vývojovou vadu (VVV) nebo genetické onemocnění–vady různé závažnosti
- toto riziko je platné i pro zdravé rodičovské páry bez genetické zátěže v rodině
- **prenatální screening je orientační metodou**, slouží k vyhledávání těhotných žen se zvýšeným rizikem některých VVV plodu
- v ČR je prenatální screening prováděn u všech těhotných
- neexistuje screeningový test, který by vyloučil všechny možné druhy VVV – kombinací různých testů lze odhalit VVV u plodu až u 65 – 95% případů (v závislosti na použité metodě či kombinaci metod)
- metodika screeningu se stále vyvíjí



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Prenatální screening

1) VYŠETŘENÍ PLODU ULTRAZVUKEM

1. UZ vyšetření - 11.- 13.t.g. – zaměřen na časný záchyt VVV, některé VSV (vrozené srdeční vady) plodu

- určení stáří plodu (předpokládaného termínu porodu)
- určení velikosti plodu, počtu plodů

2. UZ vyšetření - 20.- 22.t.g. – zaměřen na odhalení VVV, VSV plodu

- je možné doporučit i speciální UZ vyšetření na dětské kardiologii (výskyt VSV v rodě, podezření na VSV plodu)

sledované markery: - **NT (nuchální translucence – šíjové projasnění)**

(VVV)

tloušťka kožní řasy na zadní straně krku plodu, hromadění tekutiny v této oblasti, u Downova syndromu vyšší hodnota NT

- **NB (nasal bone – nosní kůstka)** – chybění kůstky zvyšuje riziko VVV plodu



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Prenatální screening

1) VYŠETŘENÍ PLODU ULTRAZVUKEM

- 3. UZ vyšetření - 30.- 32.t.g.** - změření velikosti plodu, růstu plodu
- určení polohy placenty
 - určení množství plodové vody



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Prenatální screening

2) BIOCHEMICKÝ SCREENING

(1) biochemický screening v I. trimestru – **11.- 13.t.g.** – z krevního séra matky

- sledované parametry: - **free β -hCG** (volná β podjednotka lidského choriového gonadotropinu)
- **PAPP-A** (pregnancy – associated plasma protein A – specifický těhotenský protein) – vysokomolekulární glykoprotein produkovaný placentou během gravidity, přechází do krve matky
- věk matky
- tělesná hmotnost matky

patologické hodnoty: výrazně snížená hladina PAPP-A v krvi matky

Výsledky hodnotí počítačový program, který stanoví riziko VCA (vrozených chromosomových aberací) - Downův syndrom.

Falešná pozitivita testu – 5% (nižší než u BCH screeningu II. trimestru)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Prenatální screening

2) BIOCHEMICKÝ SCREENING

(2) biochemický screening ve II. trimestru (triple test) – 16.- 18.t.g.

– z krevního séra matky

- sledované parametry: - **AFP** (alfa-fetoprotein) - glykoprotein tvořený játry plodu, vyskytující se v malém množství v plodové vodě, z níž přestupuje do mateřské krve. Na základě hodnoty AFP v krvi ženy je možné uvažovat o odchylkách ve vývoji plodu.
- **hCG** (lidský choriový gonadotropin) – glykoprotein, v průběhu gravidity produkován trofoblastem placenty
- **uE3** (nekonjugovaný estriol) - hormon tvořený plodem a placentou. Je vylučován ledvinami plodu do plodové vody, část estriolu proniká do krevního oběhu matky.



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Prenatální screening

2) BIOCHEMICKÝ SCREENING

(2) biochemický screening ve II. trimestru (triple test) – 16.- 18.t.g.

Test je zaměřen na:

- výpočet pravděpodobnosti výskytu VCA (vrozené chromosomové aberace) – Downův syndrom (Edwardsův syndrom, Patauův syndrom)
- stanovení rizika rozštěpových vad páteře (NTD – neural tube defects) a defektů přední břišní stěny (AWD - anterior wall defects)
- SLOS (Smith-Lemli-Opitz syndrom – metabolická vada)

Výše individuálního rizika VVV je vypočítána počítačovým programem. pozitivní výsledek testu (extrémní zvýšení / snížení některého ze sledovaných biochemických markerů) neznamena přítomnost VVV – pouze zvýšenou pravděpodobnost výskytu (test má vysoké % falešné positivity) – pacientkám je doporučeno pokračovat ve vyšetření metodami invazivní prenatální diagnostiky



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Prenatální screening

2) BIOCHEMICKÝ SCREENING

(2) biochemický screening ve II. trimestru (triple test) – 16.- 18.t.g.

obecně – patologické hodnoty:

- zvýšené riziko Downova sy – snížené AFP + zvýšené hCG

vysoká falešná pozitivita testu – minimálně 10-30%, většina těhotných s pozitivním výsledkem screeningu porodí zdravé dítě (příčinou falešně pozitivních výsledků může být i nepřesné datování těhotenství)

V případě pozitivního výsledku testu je doporučeno vyšetření metodou invazivní prenatální diagnostiky.



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Prenatální screening

- **KOMBINACE NĚKOLIKA TESTŮ**
- **tendence nahrazovat screening II. trimestru screeningem I. trimestru**
(vyšší záchyt patologií při nízké falešné pozitivitě, dřívější získání výsledku)

možné kombinace testů:

- 1) BCH screening I. trimestru + UZ vyšetření plodu v I. trimestru – **kombinovaný screening**
– vysoký záchyt patologií při nízké falešné pozitivitě, časný výsledek
- 2) BCH + UZ screening I. + II. trimestru – **integrovaný screening** (výsledky lze sdělit až po získání výsledků ve II. trimestru – pozdní výsledek) **nebo sekvenční screening** (výsledky lze sdělit v I. i II. trimestru – lepší pro psychiku těhotné) – nejvyšší záchyt patologií při nízké falešné pozitivitě
(některá pracoviště nedoporučují absolvování screeningu II. trimestru po absolvování testů v I. trimestru)
- 3) BCH screening II. trimestru + UZ vyšetření plodu ve II. (I.) trimestru – relativně nízký záchyt patologií při vysoké falešné pozitivitě, pozdní výsledek



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉ PRENATÁLNÍ VYŠETŘENÍ nová metoda - výzkum

NEINVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

metoda ve výzkumu, potenciální screeningová metoda, je nutno výsledek ověřit klasickou analýzou karyotypu plodu

detekce volné fetální DNA (cff DNA) v krevní plazmě matky

- PCR

- **cff DNA** (cell-free fetal/placental DNA) lze v krvi matky detekovat od 4. t.g.

- množství cff DNA stoupá během těhotenství

- vyšetření není časově omezeno

- cff DNA po porodu vymizí

- 8 ml krve matky

- odběr PK, odstranění buněčných elementů centrifugací, **izolace volné nebuněčné DNA**, lze odlišit volnou DNA plodu od mateřské volné DNA

- **detekce aneuploidií, pohlaví plodu, patologických mutací**

- volná fetální RNA – existují transkripty exprimované pouze u fetu, neřešíme transkripty matky (nedělá se analýza fetálních buněk v mateřské krvi – nevýhodný poměr mateřs. a fetál. buněk)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

- odběr plodové vody (AMC)
- biopsie choriových klků (CVS)
- odběr krve plodu (CC)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Klinické indikace k prenatálnímu stanovení karyotypu invazivními diagnostickými metodami

invazivní metody vyšetření karyotypu plodu jsou indikovány – při vyšším riziku narození dítěte s VCA (vrozenou chromosomovou aberací)

- věk matky – 35 let v roce porodu - pouze vyšší věk není indikací k vyšetření
- věk otce – nad 40 let (riziko vyššího výskytu monogenních chorob) - II -
- součet věku rodičů – nad 70 let - pouze vyšší věk není indikací k vyšetření
- patologické hodnoty biochemických markerů (screening I., II. trimestru)
- VVV nalezené na UZ
- balancovaná VCA u rodičů
- výskyt VCA v rodině
- předchozí porod dítěte s VCA



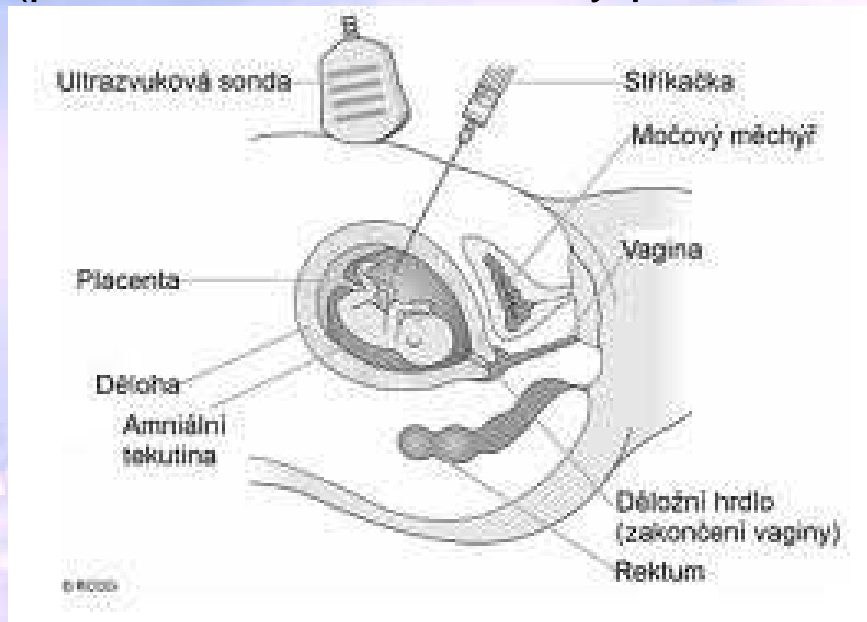
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



ODBĚR PLODOVÉ VODY

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

- 1) odběr plodové vody (amniocentéza, AMC) – klasická 16.- 20. t.g.**
(punkce amniální tekutiny pod kontrolou UZ) 16-20 ml



počet odebraných ml
by měl odpovídat
týdnu gravidity

jsou analyzovány **kožní fibroblasty**
odloučené přímo z těla plodu (**buňky
plodu**)

Obr. 1

PLODOVÁ VODA

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) odběr plodové vody (PV) - amniocentéza, AMC

funkce plodové vody: - prostředí pro pohyb plodu

- ochrana před vlivy zevního prostředí (nárazy, tlaky, zvuky)
- reguluje teplotu plodu
- polykání PV, vylučování moči – příprava trávicí soustavy na fungování po porodu
- zdroj informací o plodu

složení plodové vody: - je nažloutlá, při přenášení i nazelenalá

- 99% voda
- organické i anorganické látky – např. glukóza, bílkoviny, močovina, kreatinin, minerální látky, **buňky kůže** a gastrointestinálního traktu **plodu**



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



stanovení karyotypu plodu molekulárně genetické / cytogenetické metody

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) odběr plodové vody (PV) - amniocentéza, AMC

METODY STANOVENÍ PŘÍTOMNOSTI / NEPŘÍTOMNOSTI VCA
v kožních fibroblastech plodu:

- A-** STANOVENÍ KARYOTYPU (metodami klasické cytogenetiky)
- B-** PCR – (metody molekulární genetiky) - lze ověřit pouze hledanou patologii (počet chromosomů v páru) - 21,18,13,X,Y (+ další), nezjistíme případné další neočekávané změny v genetickém materiálu – QF - PCR
- C-** array-CGH (molekulární cytogenetika) - zjistí přítomnost nebalancovaného genetického materiálu u plodu (nutné srovnání s DNA rodičů)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Stanovení karyotypu plodu (ověření přítomnosti / nepřítomnosti VCA)

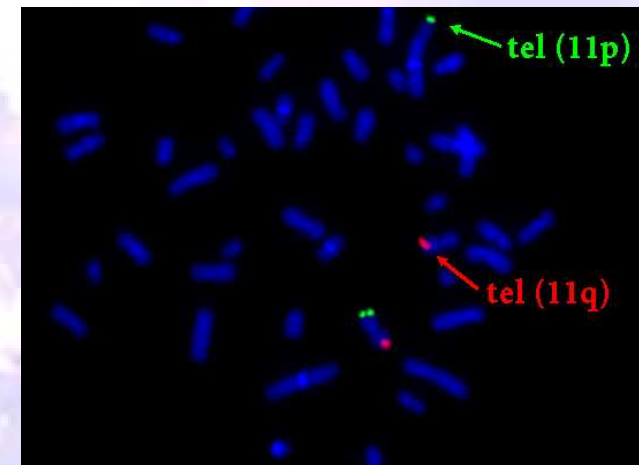
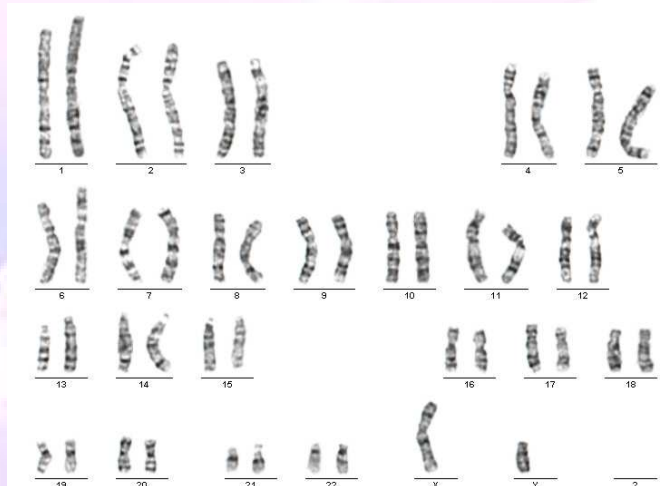
INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) odběr plodové vody (PV) - amniocentéza, AMC

METODY STANOVENÍ PŘÍTOMNOSTI / NEPŘÍTOMNOSTI VCA
v kožních fibroblastech plodu: - **délka kultivace PV přibližně 10 dnů**

- **A) - STANOVENÍ KARYOTYPU (metodami klasické cytogenetiky)**
+ následné potvrzení patologických nálezů metodou FISH (molekulární cytogenetika)

Obr. 2 (Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – prenatální diagnostika

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) AMC – odběr plodové vody **A) -STANOVENÍ KARYOTYPU**

mozaicismus - přítomnost 2 nebo více buněčných linií ve vyšetřované tkáni, které se liší karyotypem

NE VŽDY SE JEDNÁ O PRAVÝ MOZAICISMUS

- přítomnost **pravého mozaicismu** u plodu (v těle plodu jsou přítomny 2 nebo více buněčných linií, jejichž karyotyp je odlišný) např. 47,XX,+21 [35] / 46,XX [65]
- riziko vzniku **pseudomozaiky kultivačního původu** (kultivační artefakt)
(např. přítomnost nadbytečného chromosomu nebo strukturní přestavby v 1 mitóze)
vyloučení kultivačního artefaktu - kultivace 2 paralelních kultur z AMC
 - opakovaný odběr (AMC, CVS)
- riziko **kontaminace mateřskou krví** při odběru - **po kultivaci nemůže ovlivnit výsledek karyotypu plodu**, protože buňky mateřské krve se nenakultivují v médiu specifickém pro kožní fibroblasty
- riziko **kontaminace mateřskou tkání** při odběru – **může ovlivnit výsledek karyotypu plodu**, kožní fibroblasty matky i plodu podléhají kultivaci



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Prenatální molekulárně genetické vyšetření

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) AMC – odběr plodové vody B) – QF-PCR

QF- PCR z DNA plodové vody (choriových klků)

(Quantitative fluorescent polymerase chain reaction)

- výsledek 24 – 48 hodin
- multiplexní kvantitativní fluorescenční PCR
- rychlá diagnostika nejčastějších aneuploidií autosomů a gonosomů – 21, 18, 13, X, Y, případně dalších souvisejících se SA (15, 16, 22)
- STR (short tandem repeats) mikrosatelitní markery v intronech genů (2-6 bp, opakování 2 – 100x) na chromosomech, je analyzováno více STR pro každý chromosom
- jedinci a alely různých genů se liší v počtu opakování STR
- délka fragmentu závisí na počtu STR opakování, množství produktu na množství templátové DNA – 2, 3 chromosomy, 1 chromosom
- PCR trvá až 4 hodiny, fluorescenčně značené primery – kapilární elektroforéza
- případnou kontaminaci krví matky lze touto metodou rozpoznat – netřeba odebírat krev matky



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Prenatální molekulárně genetické vyšetření

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) AMC – odběr plodové vody B) – QF-PCR

Modifikace QF- PCR z DNA plodové vody (choriových klků)

Direct QF- PCR – jen na tris 21 – výsledek za 3 hodiny

- není nutno izolovat DNA
- Phusion DNA polymerase
- z plodové vody



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



MOLEKULÁRNĚ CYTOGENETICKÉ PRENATÁLNÍ VYŠETŘENÍ

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

1) AMC – odběr plodové vody C) – array-CGH

Výsledek do 3 dní

Array – CGH – DNA čipy odhalí nebalancovaný genetický materiál

- odhalí o 5,2% patologických nálezů než klasická cytogenetika
- DNA pacienta se hybridizuje na sklíčko, na kt. jsou naspotovány sondy o známé sekvenci
- odhalí nebalancovaný genet. materiál na všech chromosomech
- detekce malých změn
- z AMC bez kultivace, tkáň potracených plodů (izolace DNA)
- potíže s interpretací nálezů – ne všechny musí souviset s postižením (polymorfismy bez fenotypového projevu - copy – number variants)

Nelze zachytit – balancované přestavby

- polyploidie
- malé mozaiky menší než 10, 20%
- bodové mutace



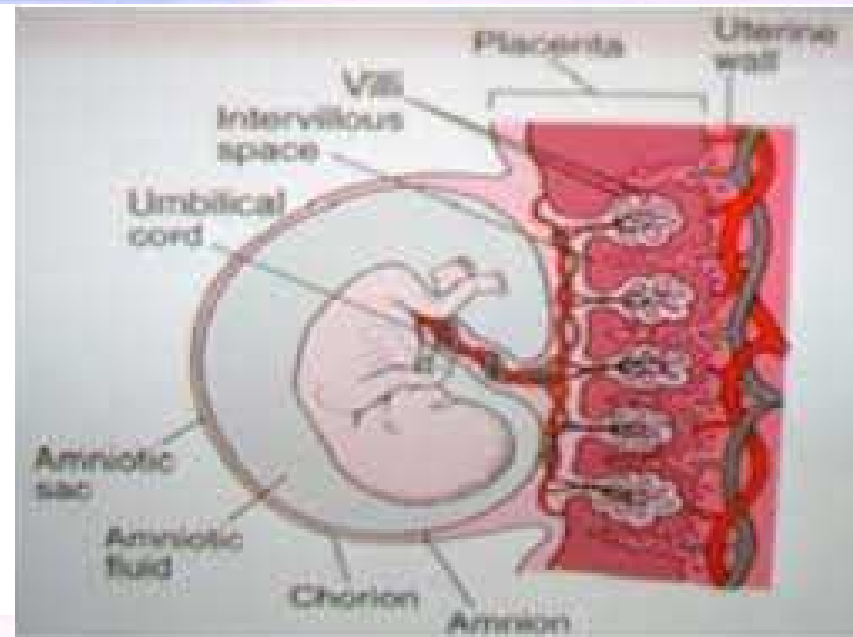
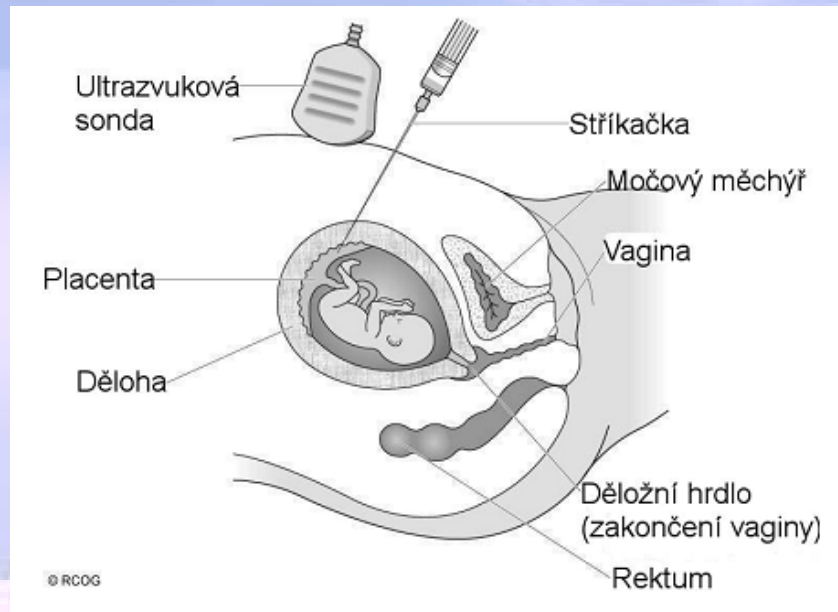
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



ODBĚR CHORIOVÝCH KLKŮ

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS) – 11. – 14.t.g.



Obr. 3

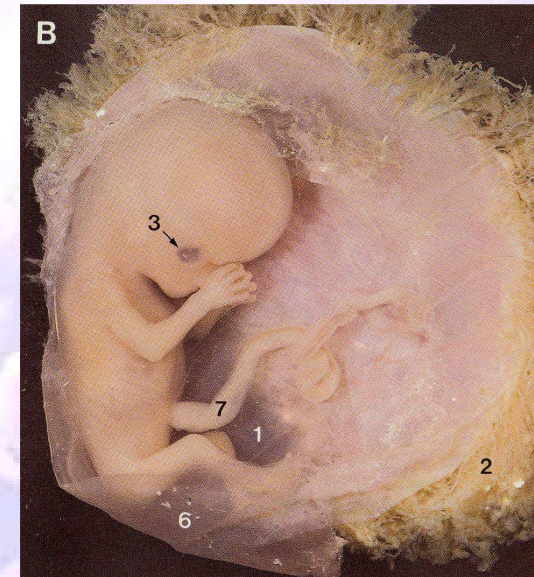
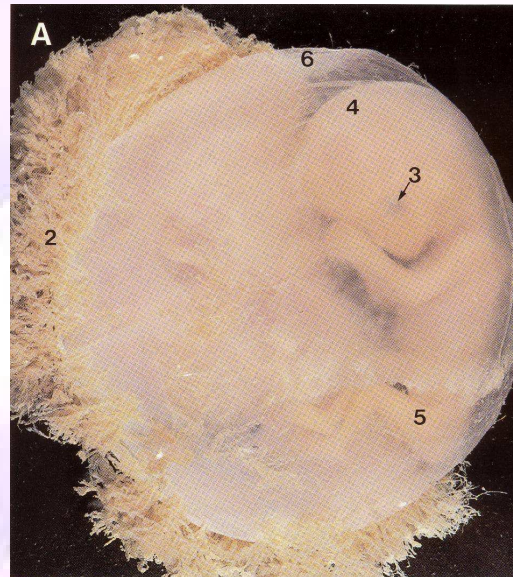
CHORIOVÉ KLKY

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS) – **extraembryonální tkáň**

chorion – vnější obal kolem celého embrya, který se zvrásňuje do podoby klků

Obr. 4



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



CHORIOVÉ KLKY

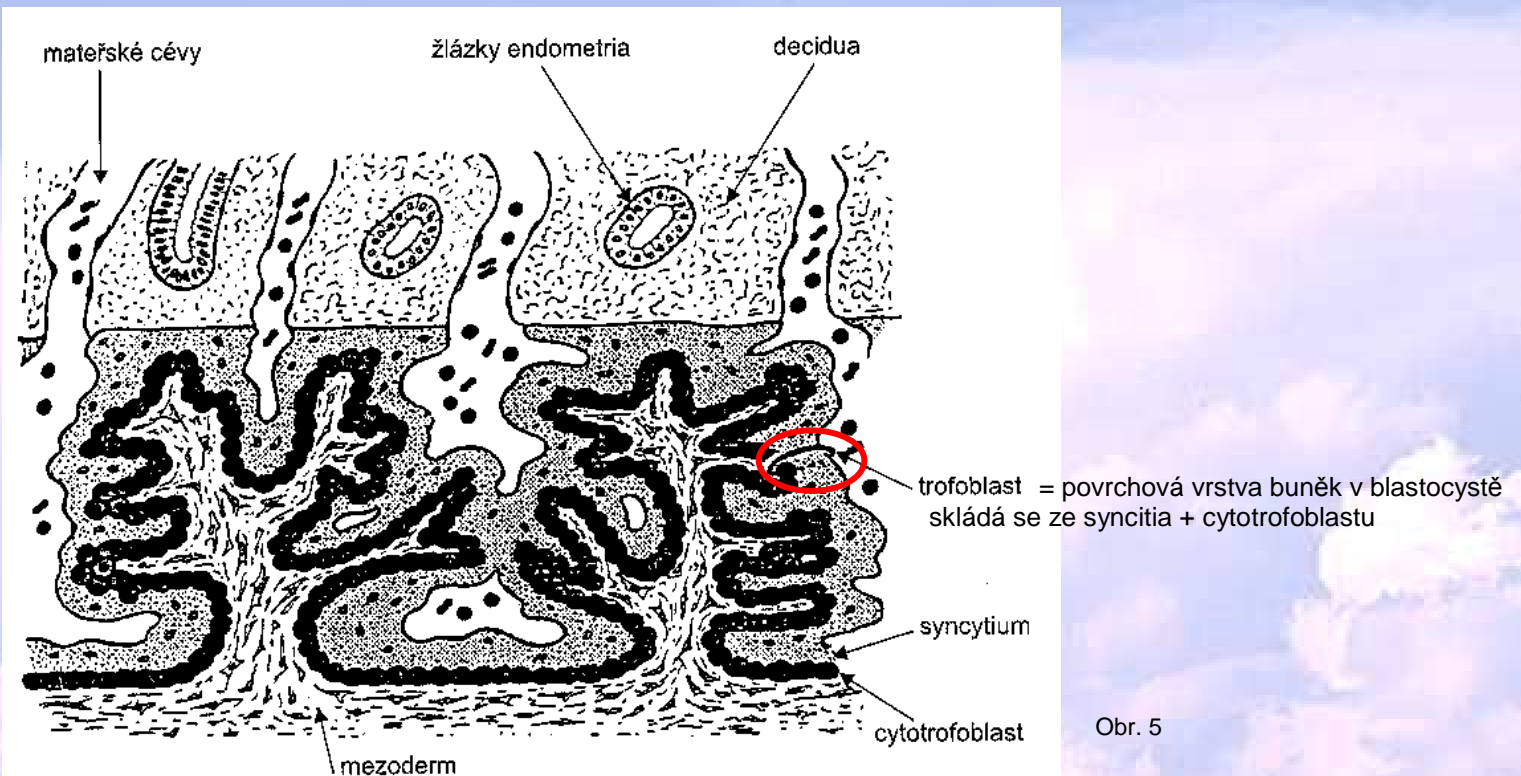
INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)

ve vývojové fázi blastocysty dochází k přichycení embrya k epitelu endometriální sliznice dělohy

povrchová vrstva buněk v blastocystě = trofoblast

chorion vzniká z trofoblastu



Obr. 5

Choriový klk: topografické znázornění dvou vrstev trofoblastu; dle Garreye (13)



CHORIOVÉ KLKY

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)

funkce choriových klků – placenta vzniká ze stěny děložní sliznice do sliznice vrostlých choriových klků
- choriové klky zvyšují povrch plodového obalu chorionu, umožňují příjem výživných látek z matčiny krve



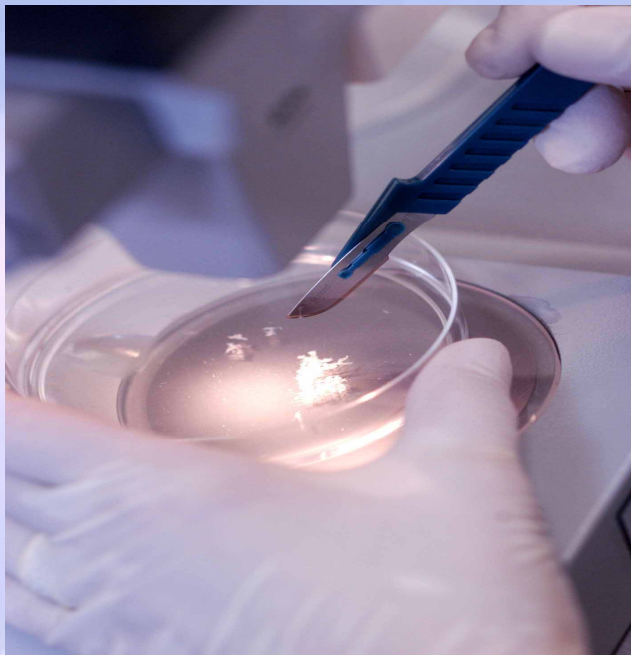
klky připomínají paroží vysoké zvěře

Obr. 6

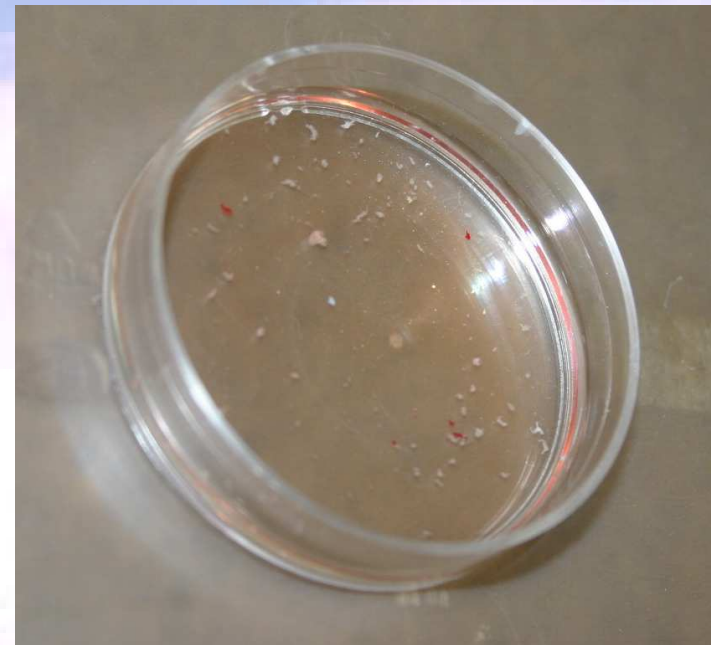
CHORIOVÉ KLKY

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)



klky před nastříháním



klky po nastříhání

Obr. 7



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Stanovení karyotypu plodu Molekulárně genetické / cytogenetické metody

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)

METODY STANOVENÍ PŘÍTOMNOSTI / NEPŘÍTOMNOSTI VCA
v buňkách choriových klků:

- A** - STANOVENÍ KARYOTYPU (metodami klasické cytogenetiky)
- B** - z DNA choriových klků lze provádět molekulárně genetická vyšetření (PCR)
např. QF-PCR – stanovení aneuploidí



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



METODY KLASICKÉ CYTOGENETIKY

kultivace materiálu

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)

KRÁTKODOBÁ KULTIVACE:

kultivace v termostatu přes noc v Petriho misce - rychlý výsledek (do 3 dnů), po jednodenní kultivaci chromosomy nejsou hezké, **hodnocení většinou početní**

DLOUHODOBÁ KULTIVACE:

- dlouhodobá kultivace 10 dnů (obdobně jako u plodové vody)
- riziko dlouhodobé kultivace – přerostou **buňky mateřské tkáně**, kterou mohou být choriové klky kontaminovány (problém pokud je plod ženského pohlaví); prevence – pečlivé oddělení mateřské tkáně od choriových klků před kultivací
- z dlouhodobé kultivace získáváme **hezké chromosomy**
- kontaminace **mateřskou krví nevadí** – v T – lymfocytech neprobíhá mitóza v podmínkách kultivace choriových klků (je významné jen při izolaci DNA z choriových klků)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – prenatální diagnostika

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

2) biopsie choriových klků (chorionic villi sampling, CVS)

- **pravý mozaicismus** – může být **rozdílný karyotyp u embrya a v extraembryonální tkáni** (kromě toho jak u plodu tak v klcích může být karyotyp mozaický nebo bez pravé mozaiky)
- riziko vzniku **pseudomozaiky kultivačního původu hrozí u dlouhodobě kultivovaných vzorků**

Přibližně 2% vyšetření vzorků z CVS přinášejí nejednoznačný výsledek v důsledku chromosomového mozaicismu (zahrnuje pravý mozaicismus a pseudomozaicismus). V těchto případech je pro potvrzení případné chromosomové aberace doporučeno indikovat AMC.

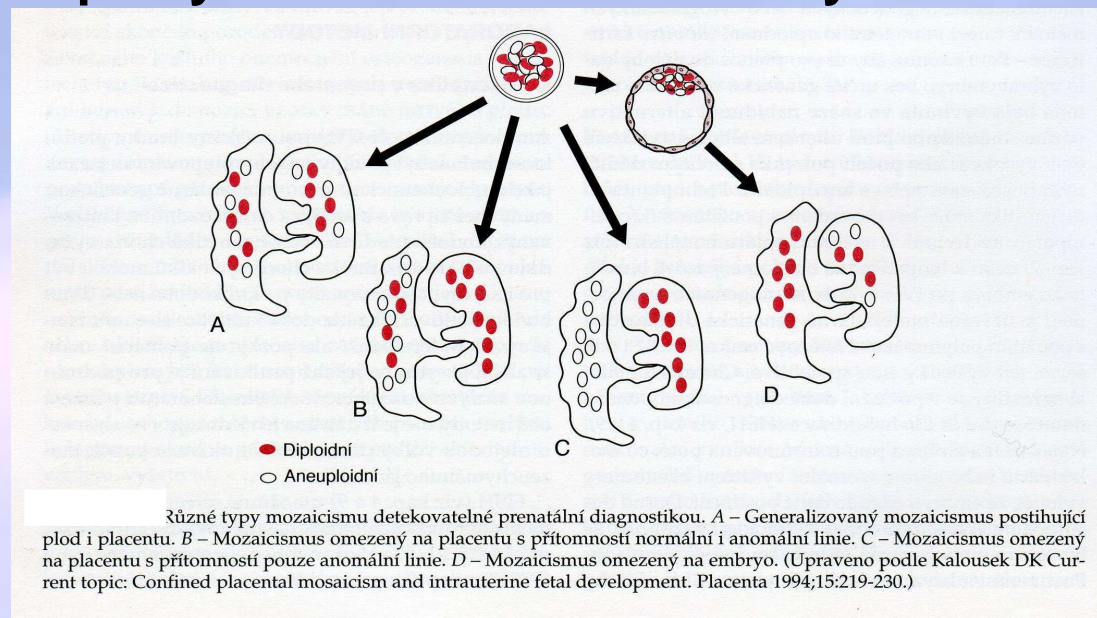


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) MOZAICISMUS – prenatální diagnostika

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY pravý mozaicismus u choriových klků



Obr. 8 (Nussbaum, 2004)

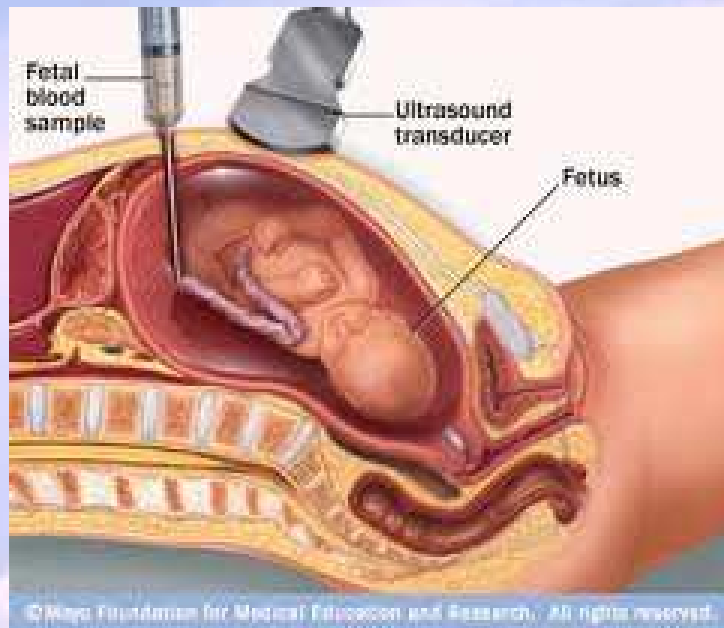
placentární mozaicismus –
možný zdroj falešně
pozitivních výsledků

- je možný rozdílný nález karyotypu embrya a extraembryonální tkáň
- riziko, že klky mají normální karyotyp a plod trisomii je minimální
- sporné nálezy jsou potvrzovány AMC

ODBĚR KRVE PLODU

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

- 3)** odběr krve plodu z pupečníku pod kontrolou UZ (kordocentéza, CC)
– po 20. t.g. – časová tíseň, infekce (CMV - cytomegalovirus)



- postup získání **chromosomového preparátu metodami klasické cytogenetiky** je obdobný jako u periferní krve, následně je případný patologický nálezn potvrzen a upřesněn metodou FISH
- možnost vyšetření DNA izolované z pupečnickové krve (array – CGH, PCR)

Obr. 9

METODY INVAZIVNÍ PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

INVAZIVNÍ METODY PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKY

rizika invazivních metod: - odtok PV po AMC

(časná AMC(před 16. t.g.) – 3% riziko odtoku plodové vody, amniové pruhy a abortu)

klasická AMC – 0,5 – (1)% riziko odtoku PV a abortu

- při pozitivním prvotrimestrálním screeningu provádíme CVS – riziko 1%
- CC – 2-4%

Hodnoty rizika jsou orientační – mohou být i nižší než uvedené:

- zkušenost lékaře odebírajícího materiál
- míra sledování zdravotního stavu těhotné a plodu (včasným podchycením případných komplikací lze předejít abortu)

klasická cytogenetika – délka trvání vyšetření:

AMC - výsledek za 2 -3 týdny

CVS – výsledek za 3 dny (kultivace přes noc), za 2 – 3 týdny (dlouhodobá kultivace)

CC – výsledek do týdne

molekulární genetiky – délka trvání vyšetření:

QF-PCR – za 24 – 48 hodin

direct QF- PCR – za 3 hodiny

fast FISH – v den odběru plodové vody



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



FETÁLNÍ TERAPIE

není běžným postupem



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



UPT (umělé přerušeni těhotenství) z genetické indikace

Ukončení gravidity pro VVV z genetické indikace je možné do **24. t.g.**

- interrupce – do 12.t.g.
- indukce abortu později

Pozdní záchyt VV (po 24. t.g.) – mezioborová komise – gynekolog, odborný lékař (vada plodu), genetik, psycholog – ve výjimečných případech UPT i později

- individuální poradenství



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE U PLODU



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



CHROMOSOMOVÉ ABNORMALITY (ABERACE)

- **vrozené chromosomové aberace (VCA)**
(vyšetření karyotypu) – početní
- strukturní



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu chromosomů

- **abnormality počtu chromosomů**

- **aneuploidie** – nejčastější a klinicky velmi významný typ chromosomových poruch
 - **abnormality počtu chromosomů v páru**
 - tento stav je vždy spojen s poruchou fyzického nebo mentálního vývoje
- **polyploidie** – počet chromosomů je více než dvojnásobkem haploidního počtu ($n = 23$) (**triploidie $3n = 69$** , tetraploidie $4n = 92$)
většinou pouze u plodů (samovolné aborty)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu chromosomů aneuploidie

ANEUPLOIDIE

- **trisomie** – nejčastější porucha
(přítomnost **nadbytečného** chromosomu v páru)
 - **trisomie autosomů** (trisomie celého chromosomu
je jen vzácně slučitelná se životem)
 - **Downův syndrom 47,XX,+21 47,XY, +21**
 - **Edwardsův syndrom 47,XX,+18 47,XY, +18**
 - **Patauův syndrom 47,XX, +13 47,XY, +13**
 - **trisomie gonosomů** – **Klinefelterův syndrom 47,XXY**
 - **supermuž 47,XYY**
 - **superžena 47,XXX**

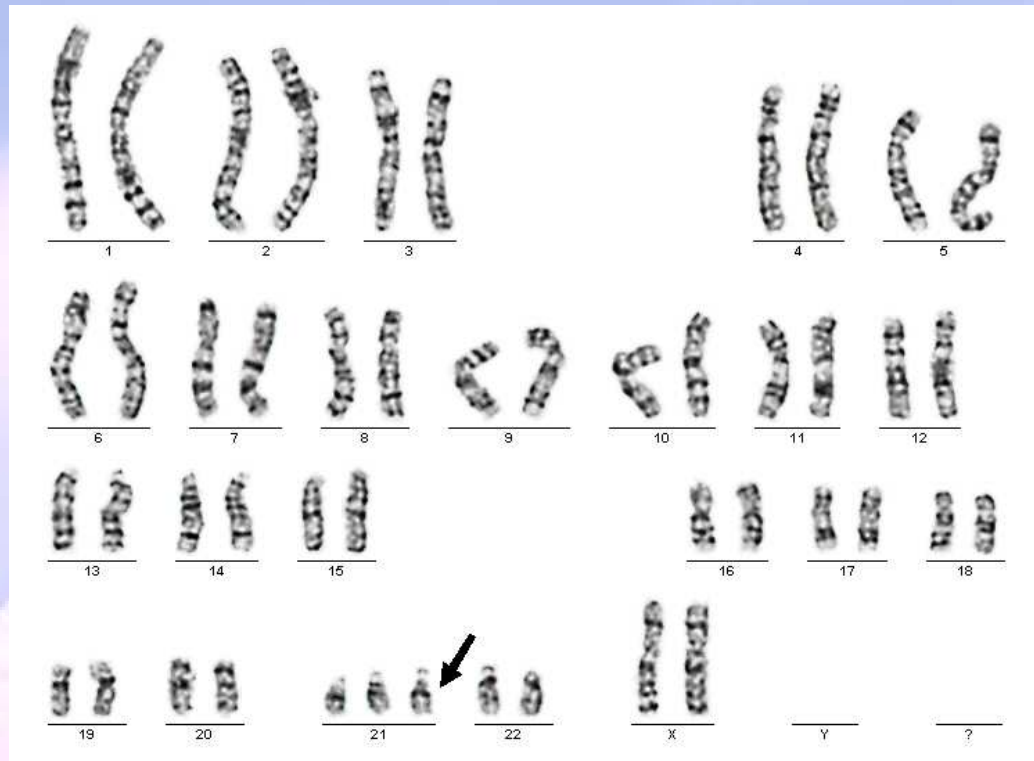


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů Downův syndrom

Downův syndrom 47, XX, +21 – volná trisomie



Obr. 10 (Dokumentace
OLG FN Brno)

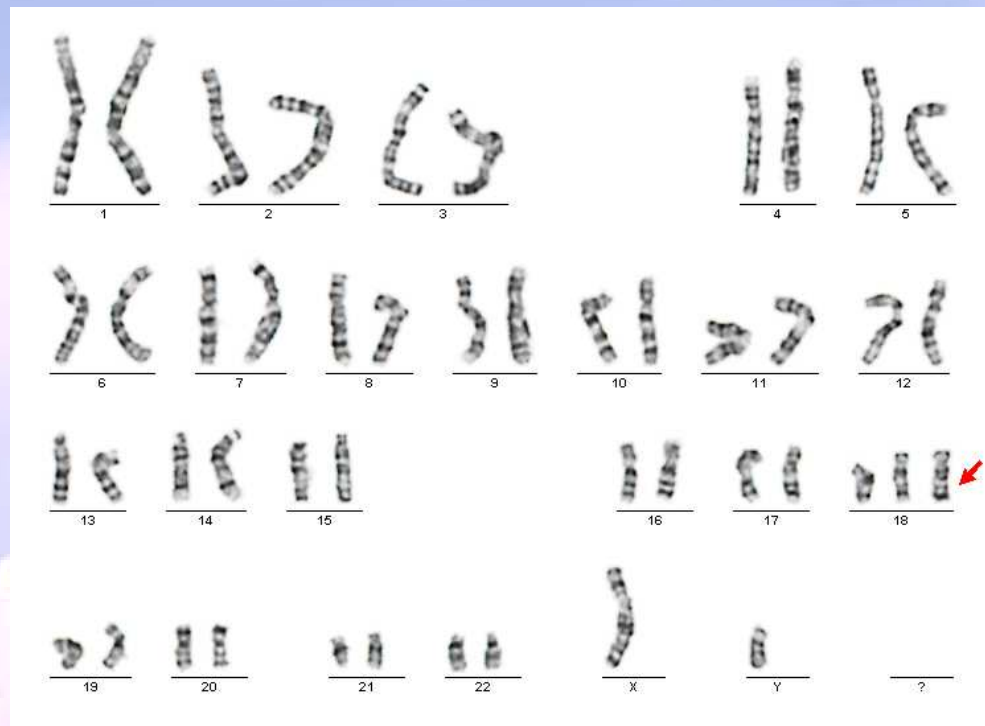


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů Edwardsův syndrom

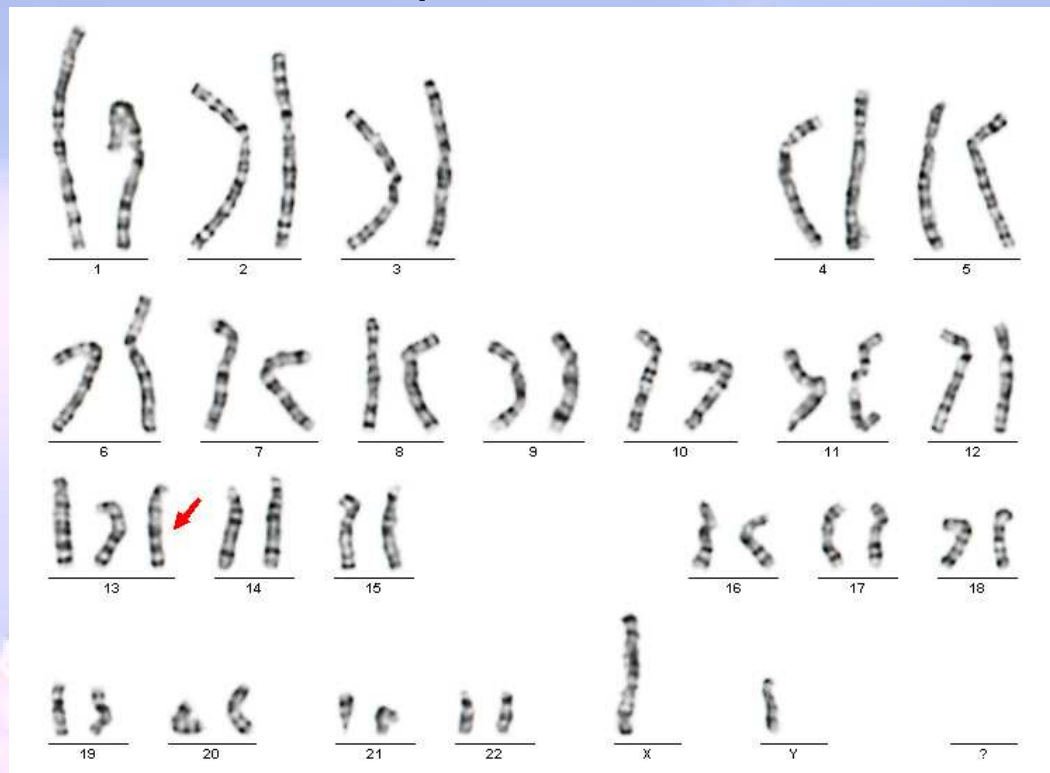
Edwardsův syndrom 47,XY,+18



Obr. 11 (Dokumentace
OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu autosomů Patauův syndrom

Patauův syndrom 47,XY,+13



Obr. 12 (Dokumentace
OLG FN Brno)



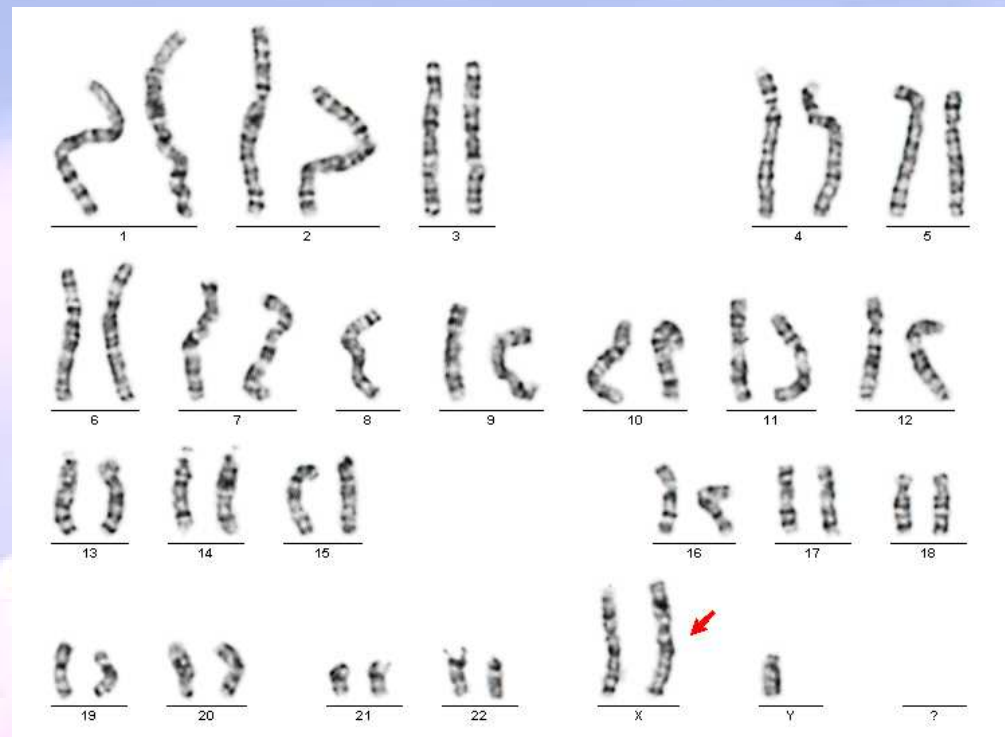
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

abnormality počtu gonosomů
Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom 47,XXY



Obr. 13 (Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

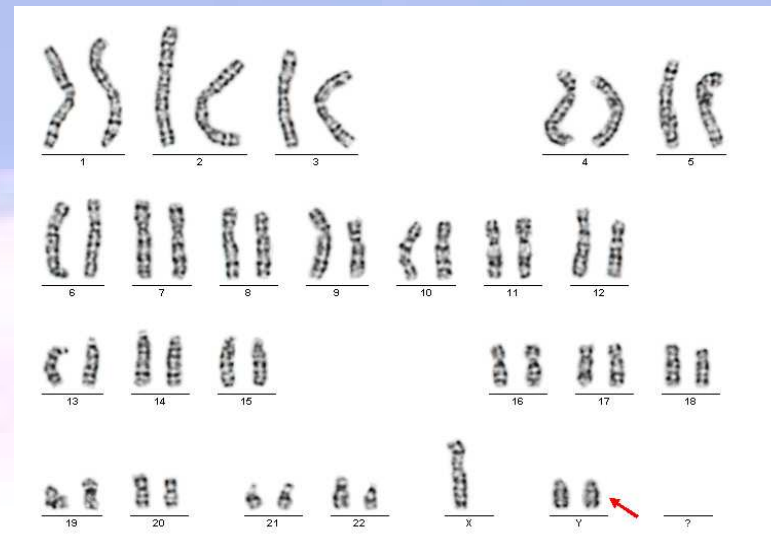


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu gonosomů méně časté nálezy

47,XXX



47,XYY



aberrace gonosomů jsou tolerovány
lépe než podobné aberrace u autosomů
(týká se početních i strukturních aberrací)

Obr. 14 (Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) abnormality počtu chromosomů aneuploidie

- monosomie – méně častá porucha (chybění chromosomu v páru)
 - monosomie gonosomu X (Turnerův syndrom), 45,X (žena)
častý výskyt



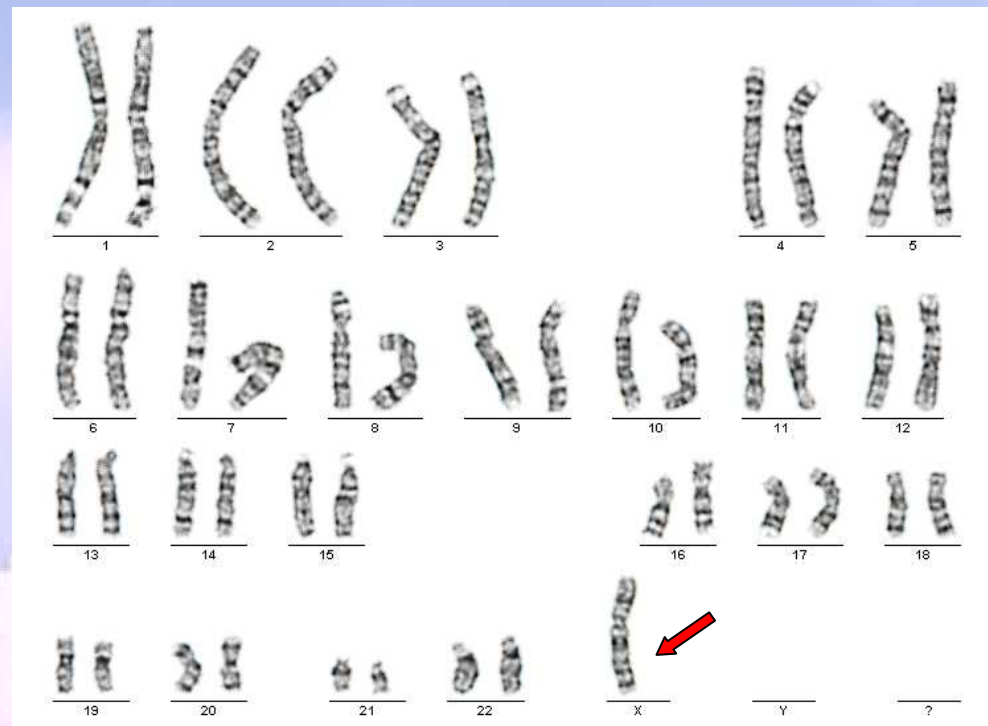
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

abnormality počtu gonosomů
Turnerův syndrom

Turnerův syndrom 45,X



Obr. 15 (Dokumentace
OLG FN Brno)

VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

abnormality počtu chromosomů
přítomnost nadpočetných chromosomů

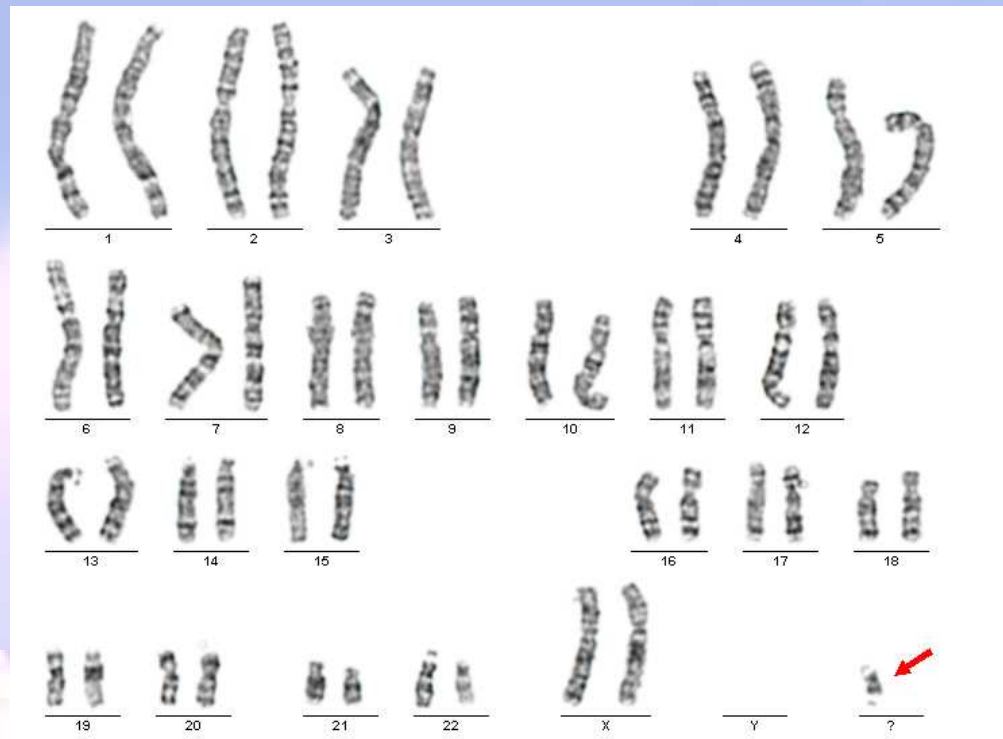
- marker chromosom – samostatný nadbytečný genetický materiál, který nese centromeru



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) marker chromosom



47,XX,+mar

Obr. 16 (Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

- méně časté než aneuploidie
- **změna struktury chromosomů** (autosomů i gonosomů)
- **balancované přestavby (zděděné / de novo)**
- **nebalancované přestavby (zděděné / de novo)**
- **složité přestavby de novo balancované i nebalancované (velmi zřídka se vyskytují)**

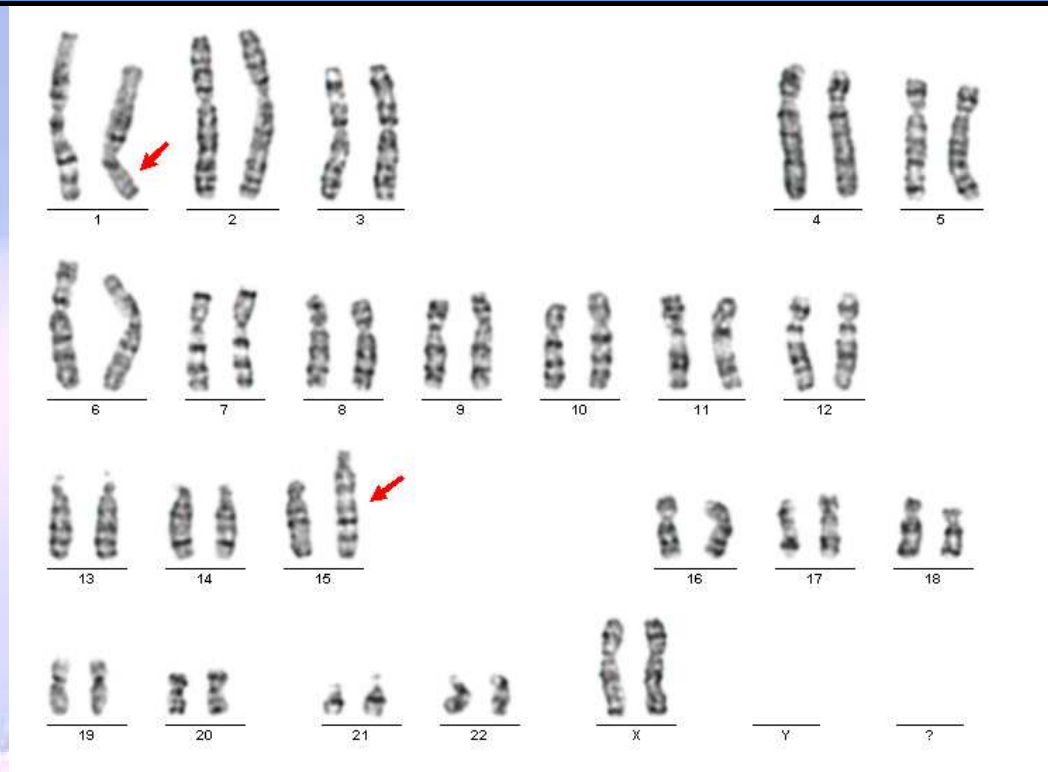
bývají zachyceny screeningem, i když testy jsou z genetického pohledu primárně optimalizovány na zachycení aneuploidií (a VVV, které s nimi souvisí)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby reciproká translokace t(1;15)



de novo nebo
zděděná

Obr. 17 (Dokumentace
OLG FN Brno)

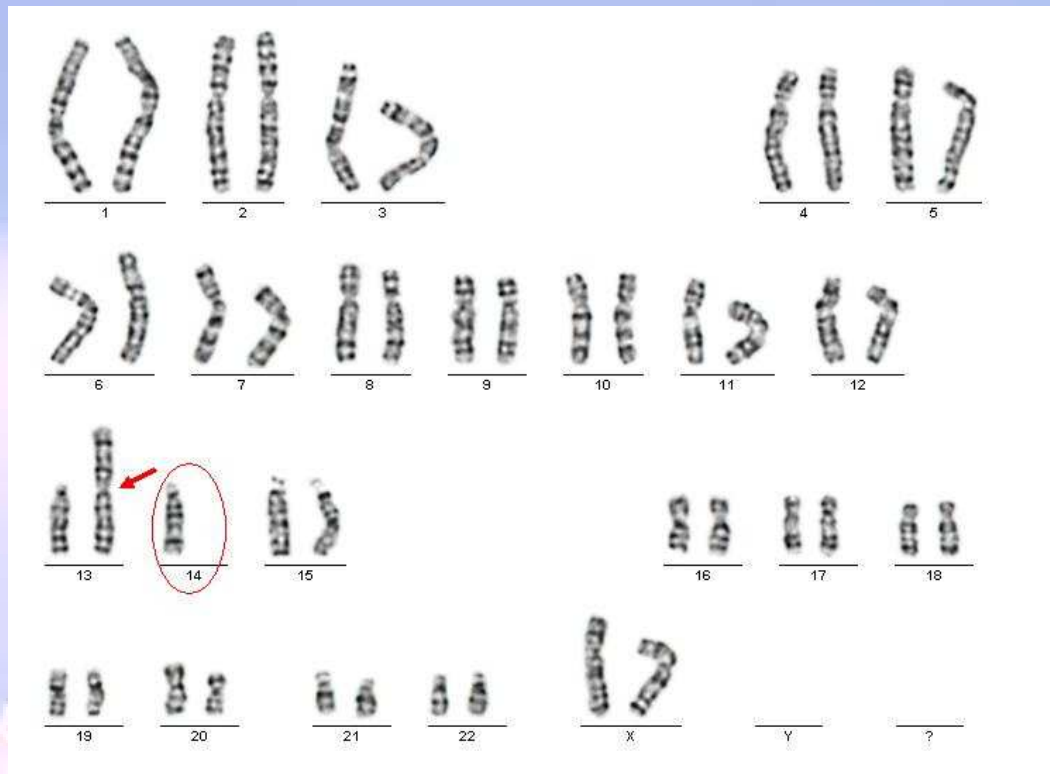
46,XX,t(1;15)(q12;q22)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby robertsonovská translokace



de novo
nebo zděděná

45,XX,der(13;14)(q10;q10)

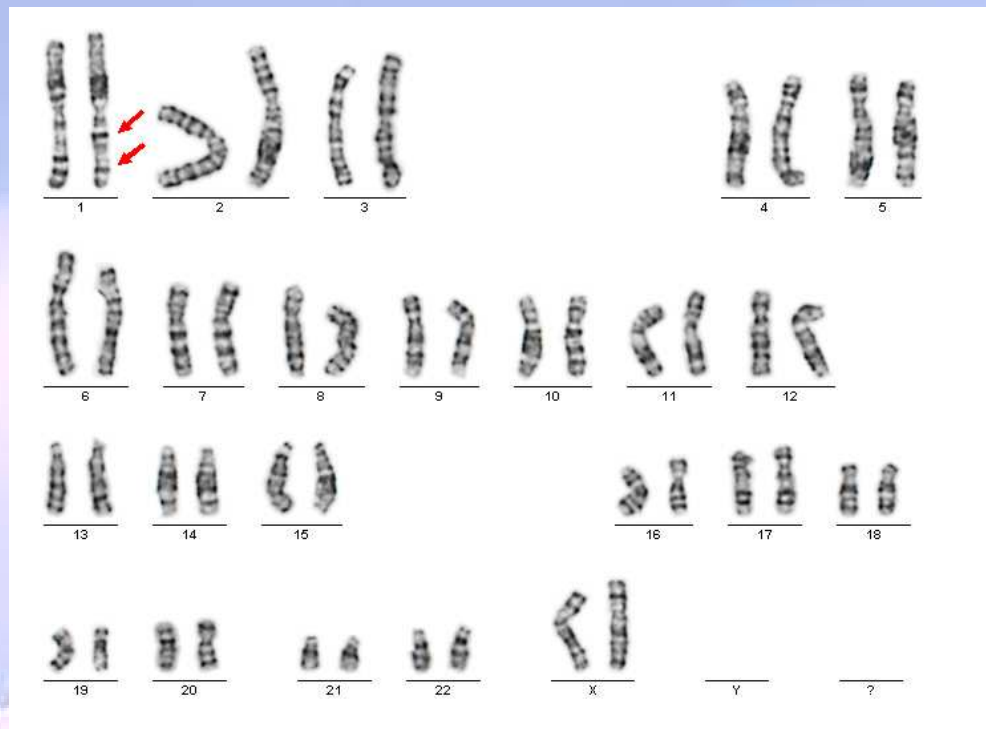
Obr. 18 (Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby inverze



46,XX,inv(1)(q21q32)

de novo
nebo zděděná

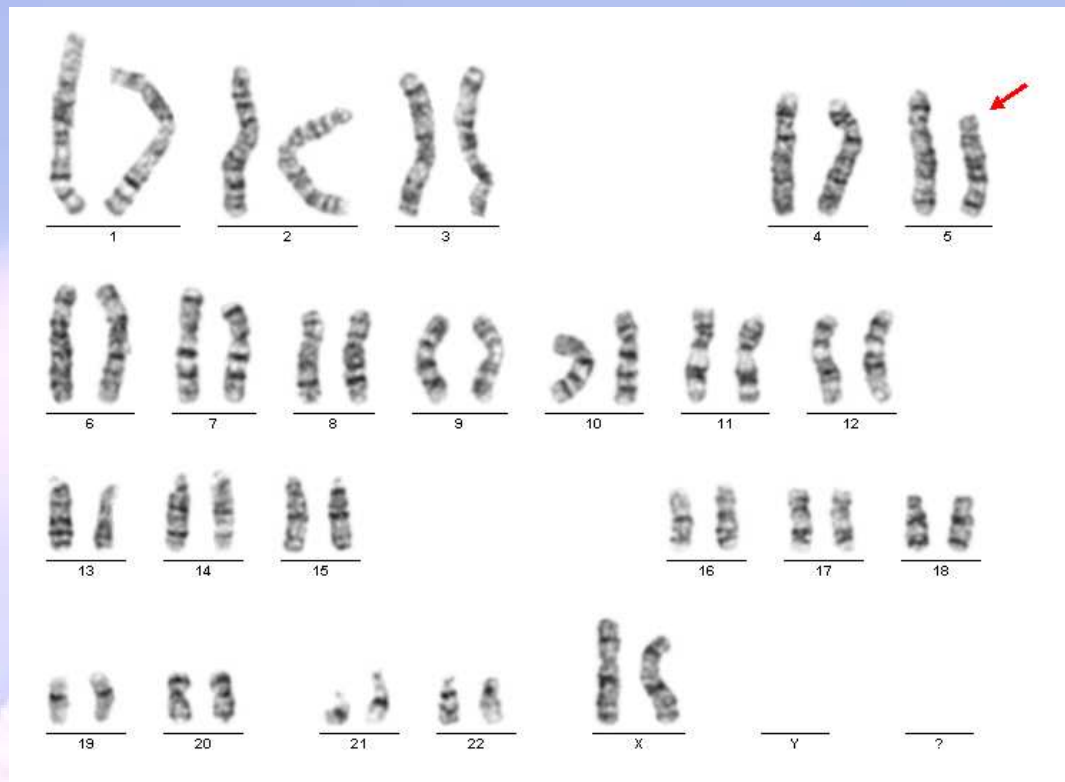
Obr. 19 (Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby delece



de novo

46,XX,del(5)(p14.1)

Obr. 20 (Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

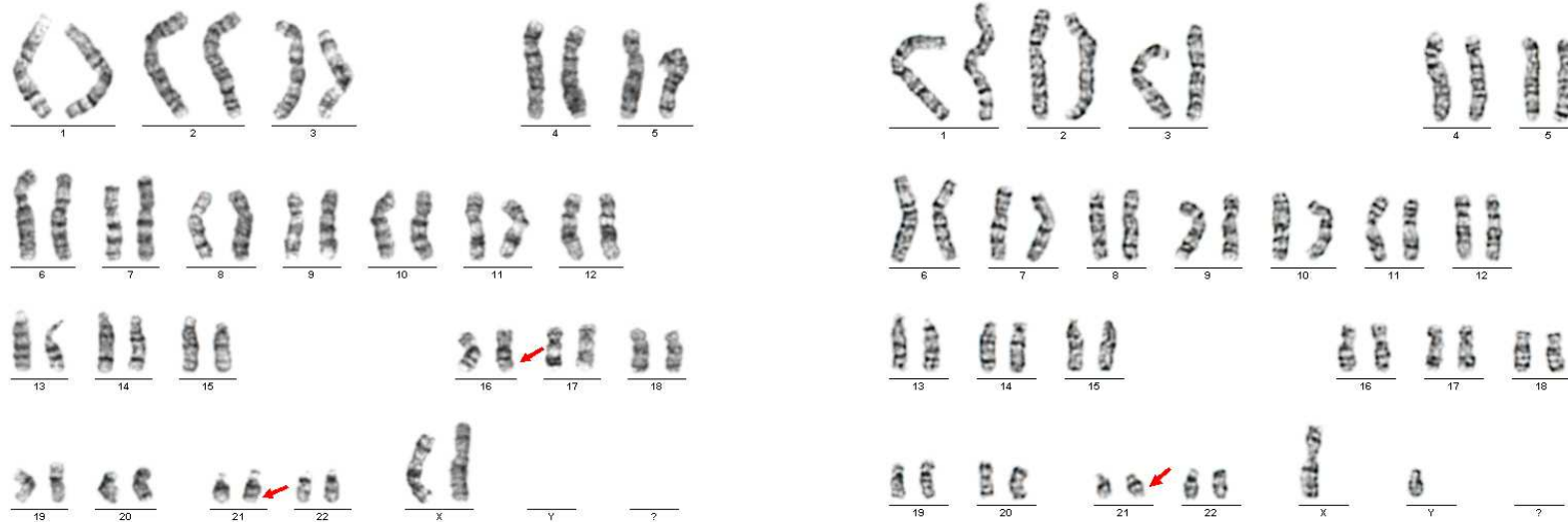


VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

strukturní přestavby

– např. translokace - derivovaný chromosom
vztah mezi **balancovaným karyotypem**

a zděděnou formou nebalancovaného karyotypu



rodič

46,XX,t(16;21)(q22;q22.1)

potomek

46,XY,der(21)t(16;21)(q22;q22.1)mat

Obr. 21 (Dokumentace OLG FN Brno)

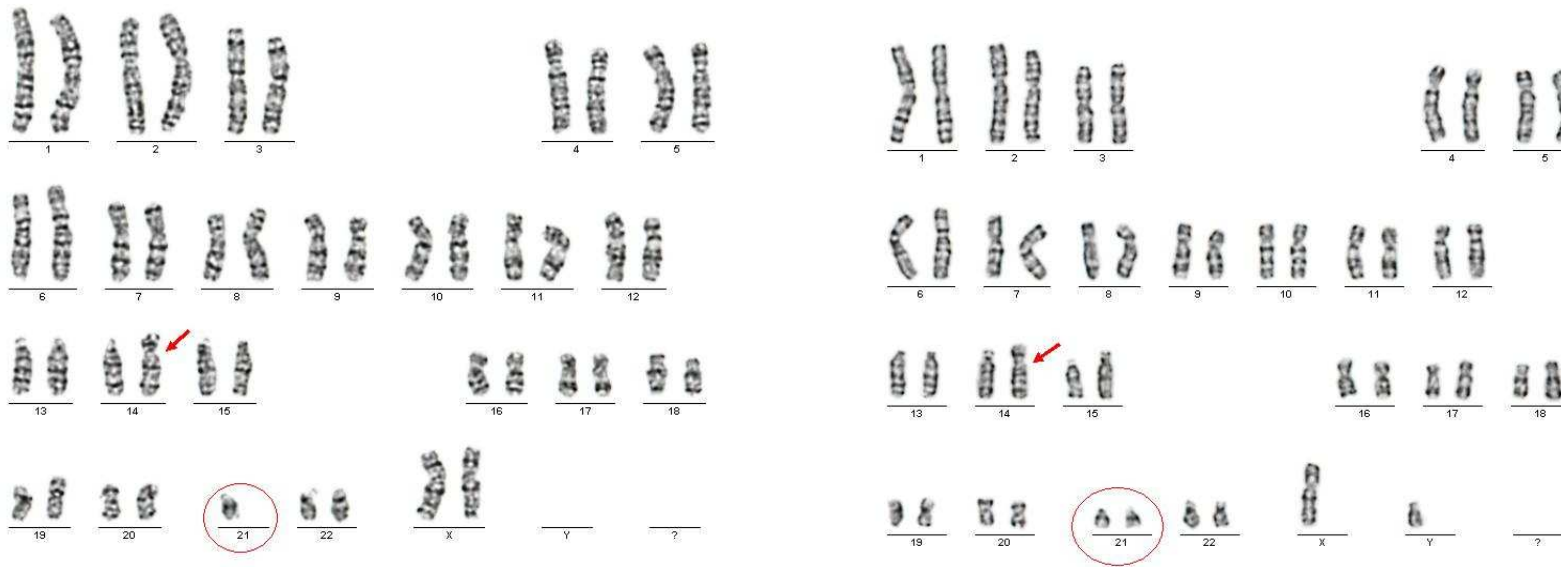


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby translokační forma Downova syndromu

Obr. 22 (Dokumentace OLG FN Brno)



rodič

45,XX,der(14;21)(q10;q10)

potomek

46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

ring chromosomu 13 v mozaice s normálním karyotypem



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA)

+ jiné chromosomové aberace v karyotypu, v celém karyotypu nebo v mozaice (v mozaice může být přítomna kterákoli aberace, početní i strukturní, ale prenatální záchyt mozaik není příliš častý)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



VROZENÉ CHROMOSOMOVÉ ABERACE (VCA) strukturní přestavby

- složité přestavby de novo balancované i nebalancované (velmi zřídka se vyskytují)
- bývají zachyceny screeningem, i když testy jsou z genetického pohledu primárně optimalizovány na zachycení aneuploidií (a VVV, které s nimi souvisí)

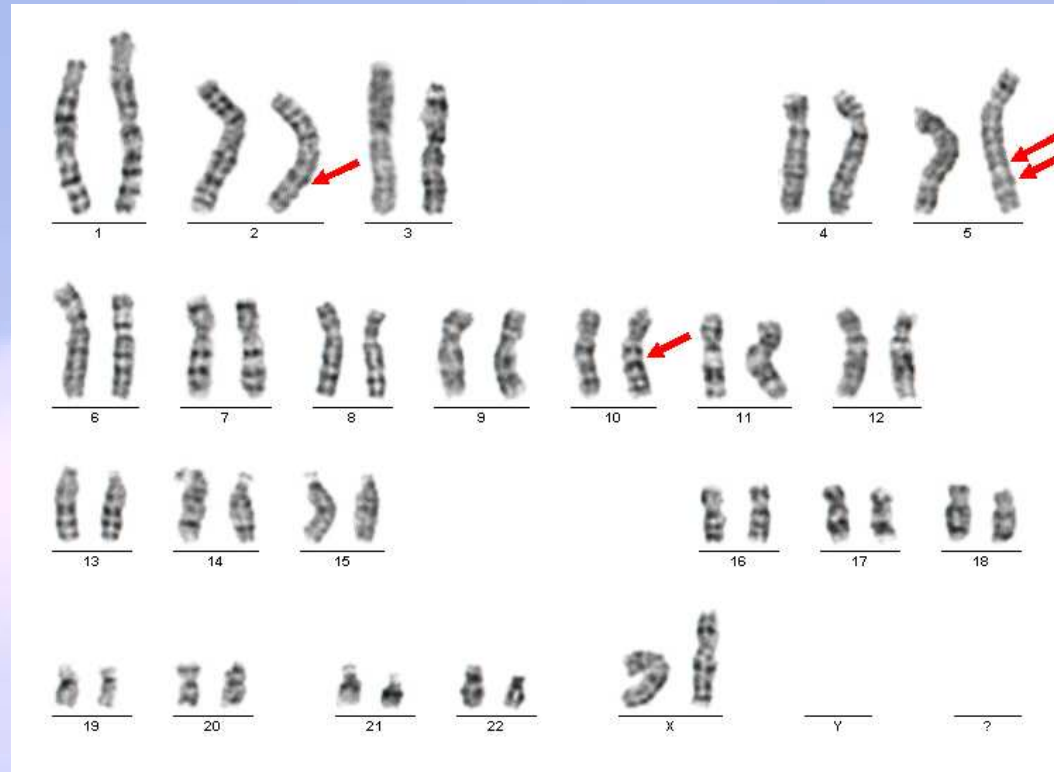


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Pacient 1 - přestavba chromosomů zachycena prenatalně (jako t(2;5)), upřesněna postnatálně

translokace mezi 3 chromosomy - de novo



Obr. 23 (Dokumentace OLG FN Brno)

46,XX, t(2;5;10)(q21q31;q22;q22.1)de novo
rodiče normální karyotyp (46,XX a 46,XY)

SKY



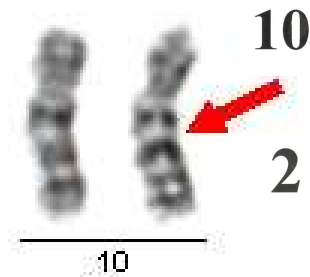
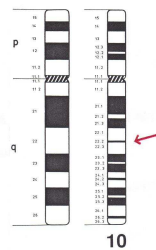
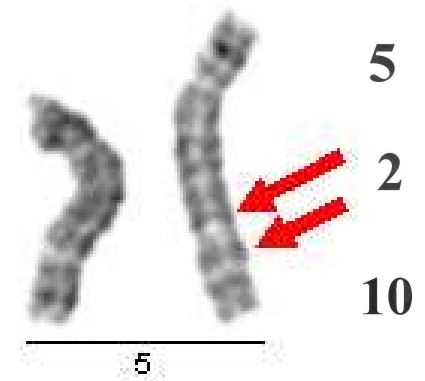
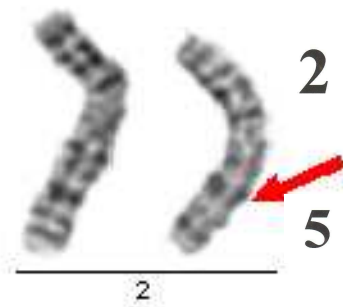
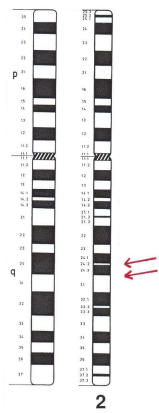
Obr. 24 (Dokumentace OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



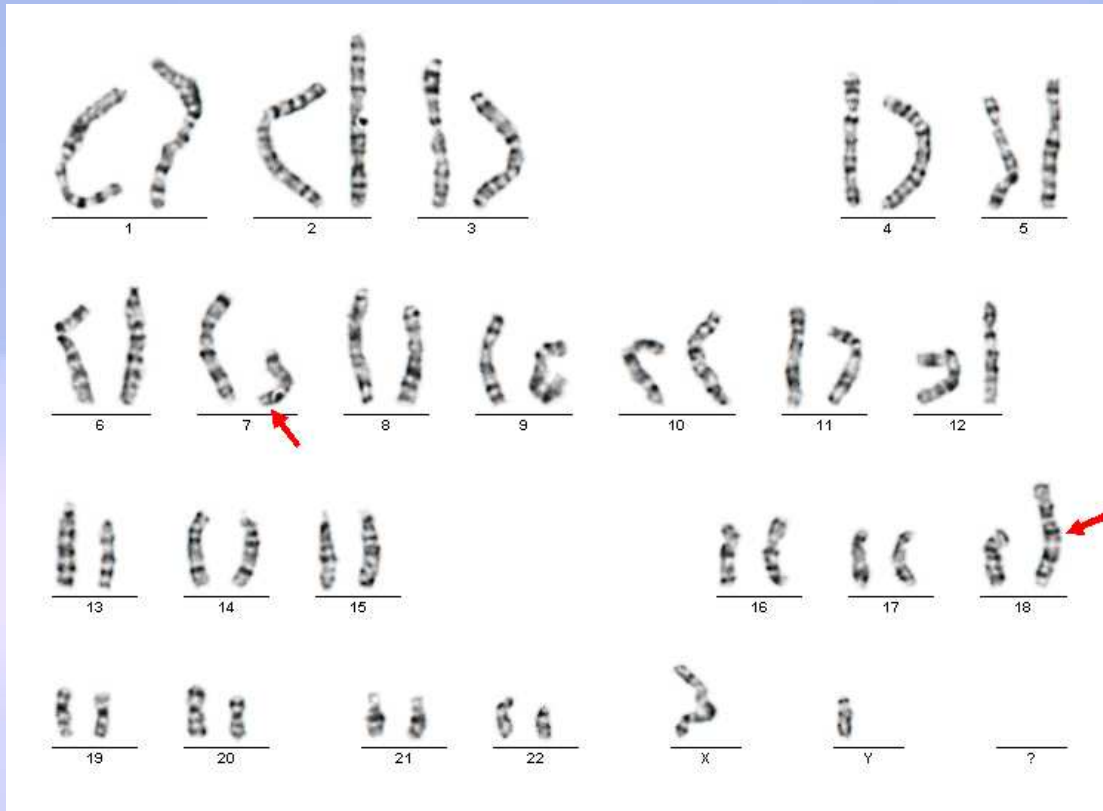
der(2)t(2;5)
der(5)t(2;5;10)
der(10)t(2;10)



Obr. 25 (Dokumentace OLG FN Brno)

Pacient 2- přestavba chromosomů zachycena prenatalně jako t(7;18), upřesněna postnatálně

složitá chromosomová přestavba – de novo



rodiče normální karyotyp
46,XX a 46,XY

Obr. 26 (Dokumentace OLG FN Brno)

**46,XY,der(7)t(6;7)(q25.3;q21.2),
der(18)t(7;18)(q21.2;q22.3)del(18)(q23?-qter)de novo**

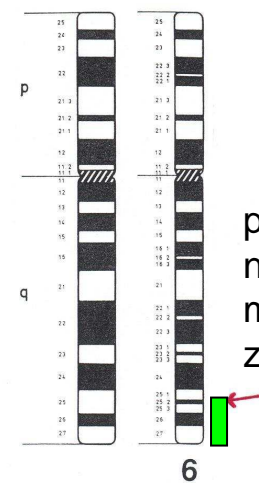
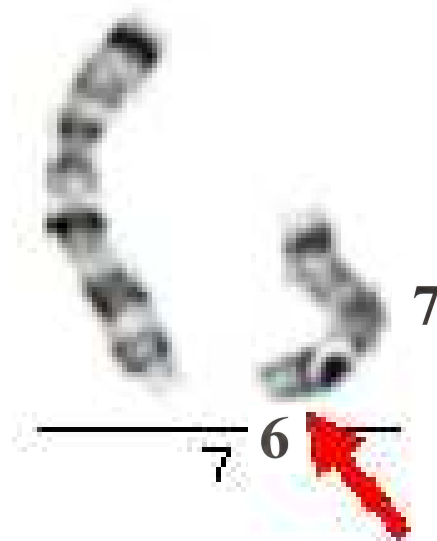
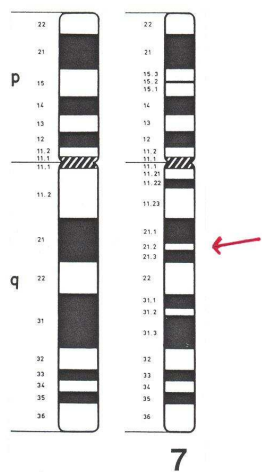
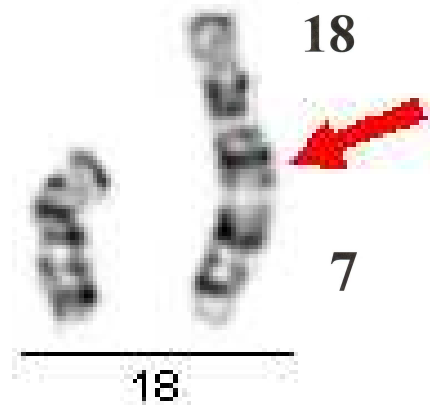
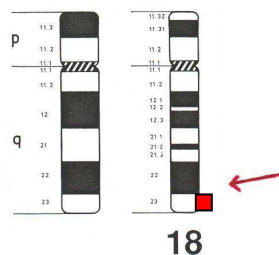


Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



**der(7)t(6;7)(q25.3;q21.2)
der(18)t(7;18)(q21.2;q22.3)del(18)(q23?-qter)**

chybění
materiálu
z chromosomu 18

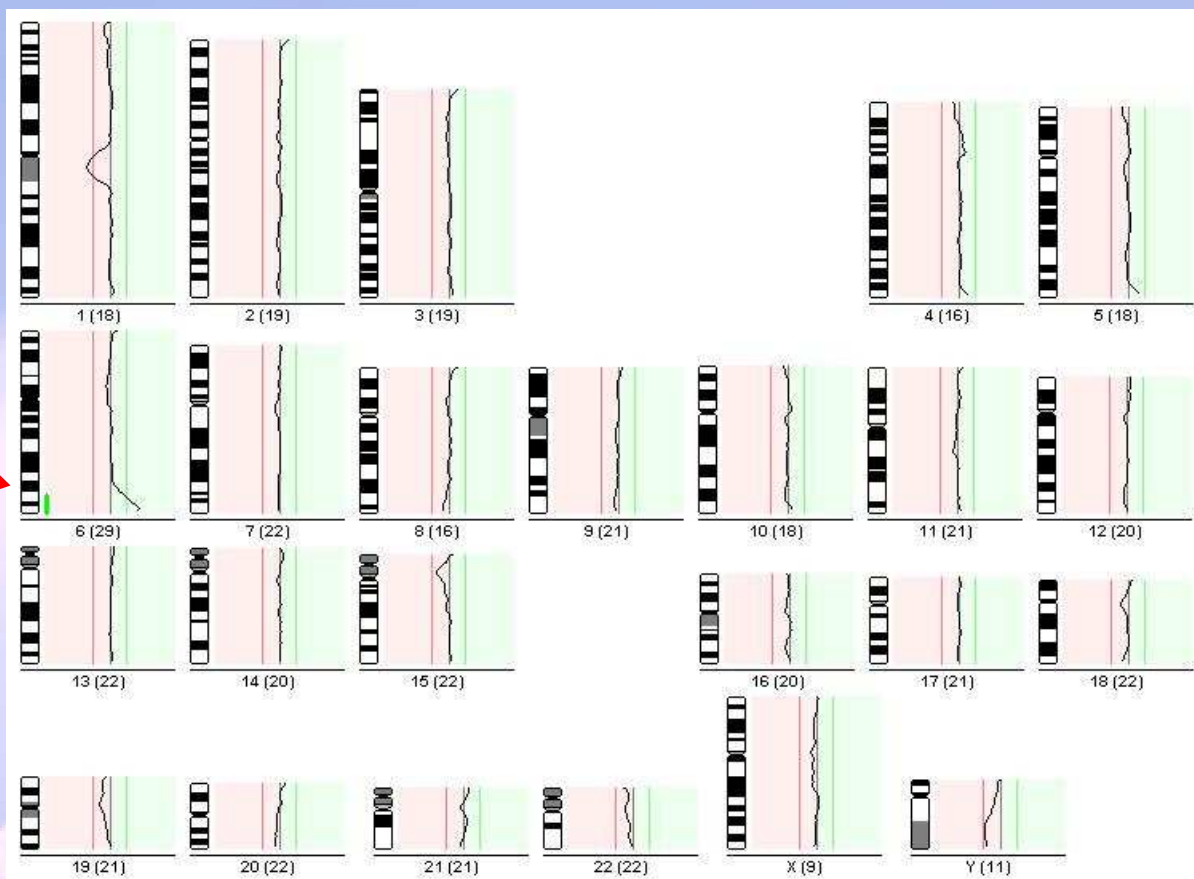


přítomnost
nadbytečného
materiálu
z chromosomu 6

Obr. 27 (Dokumentace OLG FN Brno)

CGH: rev ish enh (6q25-qter) nebalancovaná chromosomová přestavba

Přítomnost nadbytečného
materiálu v karyotypu



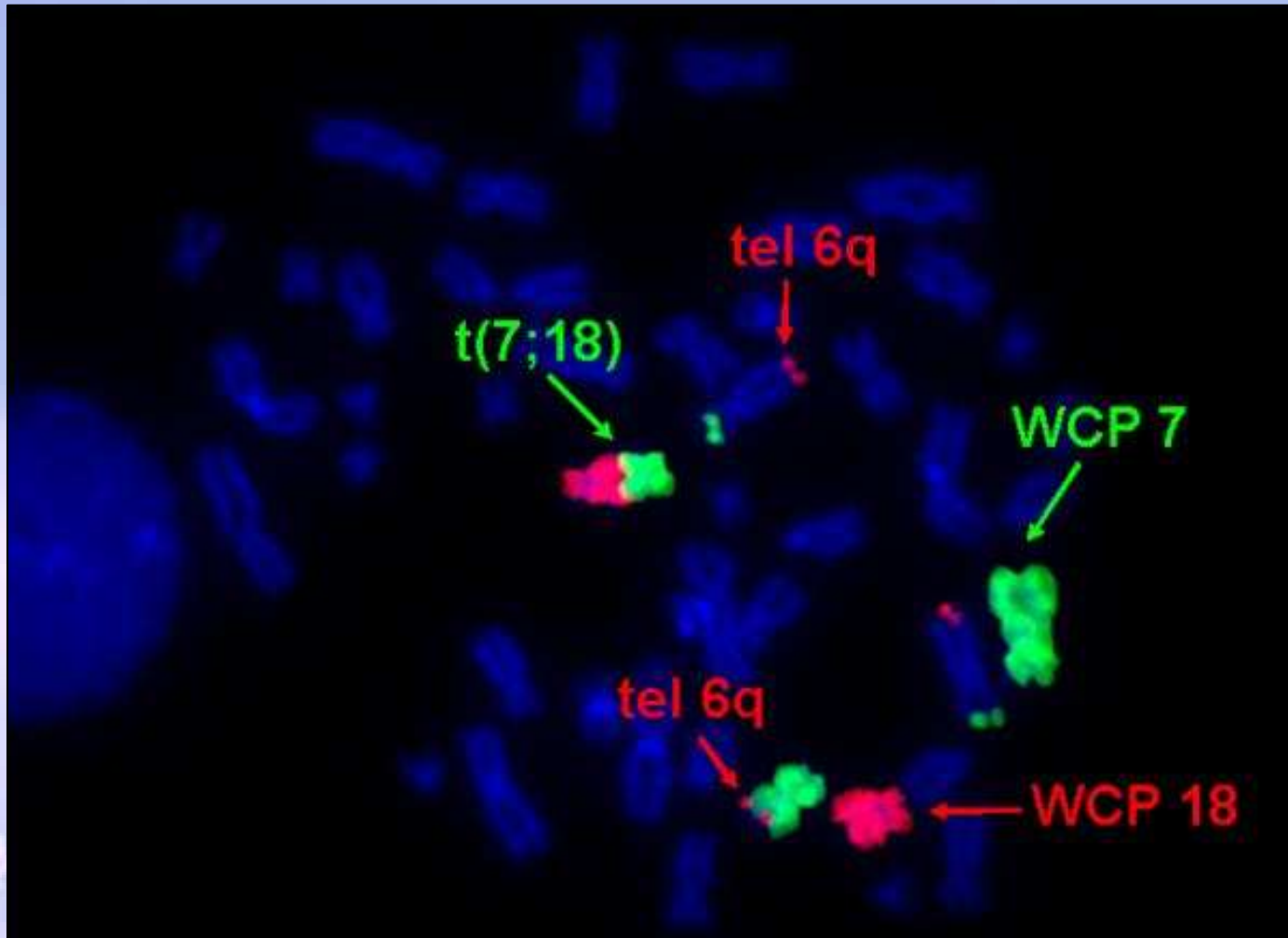
Obr. 28 (Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



FISH: WCP 7, 18, tel 6p, 6q



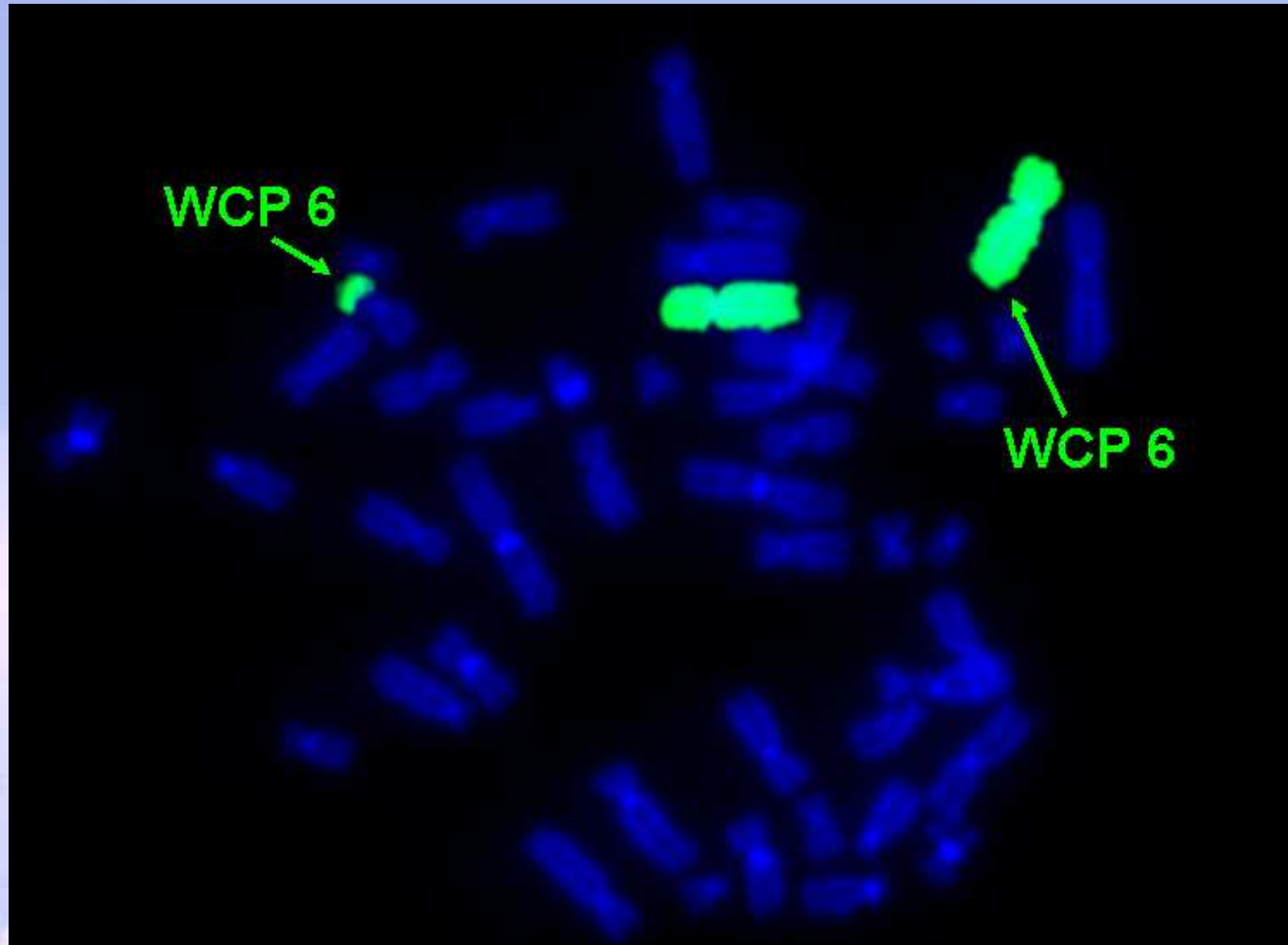
Obr. 29 (Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



FISH: WCP 6



Obr. 30 (Dokumentace
OLG FN Brno)



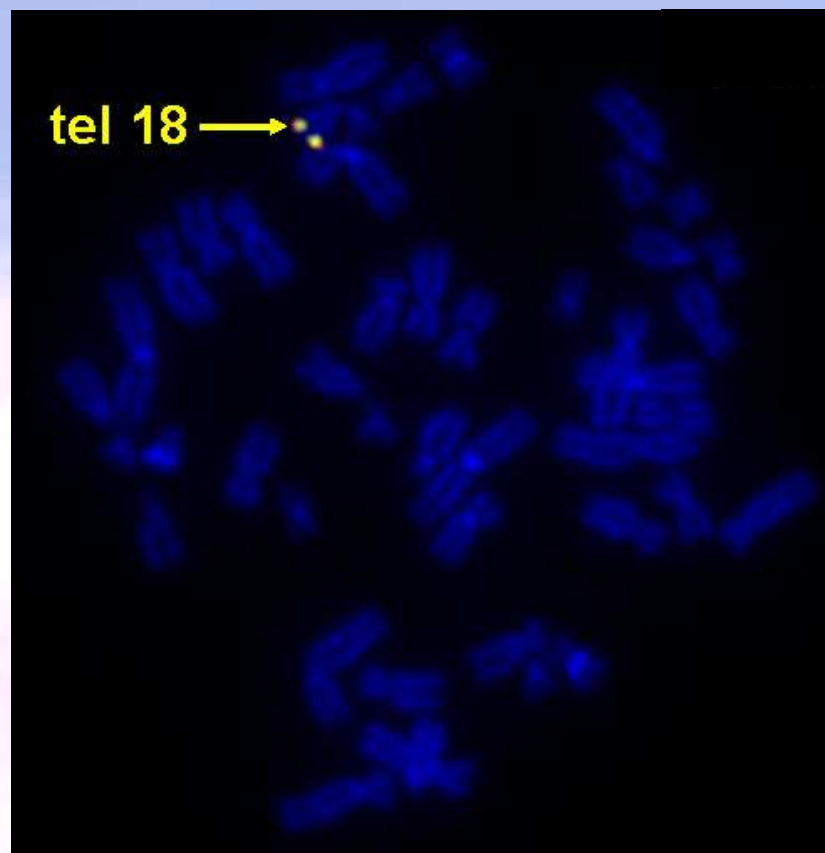
Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



FISH: del tel 18q

nebalancovaná chromosomová přestavba

Chybění druhého signálu
(delece telomerické
oblasti jednoho chromosomu 18)



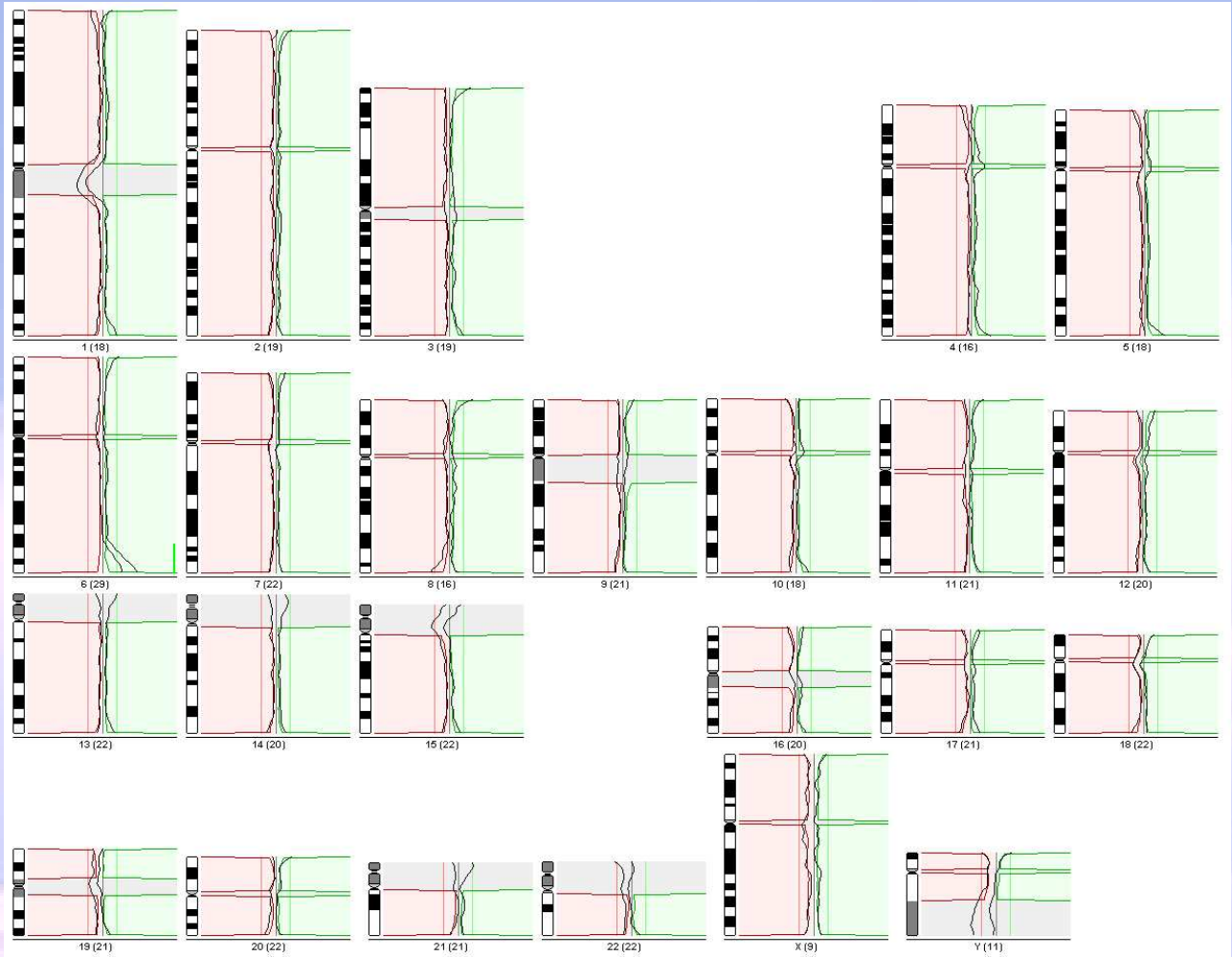
Obr. 31 (Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



HR-CGH: delece 18qter nezachycena



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



PREIMPLANTAČNÍ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



PREIMPLANTAČNÍ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD)

- analýza 1 – 2 buněk (blastomer) tří denního embrya in vitro (některá pracoviště – analýza 3 – 6 buněk 5 – 6 denního embrya)
- možnost detekce genetických abnormalit embrya – aneuploidie chromosomů, detekce nebalancovaného genetického materiálu u embryí nosičů balancované přestavby, analýza mutací v genech (monogenní choroby) (metoda iFISH – FISH v interfázní buňce, PCR)
- do dělohy matky je implantováno embryo bez genetické zátěže
- vyšetření má uplatnění při IVF (in vitro fertilizaci – umělém oplodnění)
- zvýšení pravděpodobnosti úspěšného těhotenství a narození zdravého dítěte
- PGD vyšetření je třeba doplnit vyšetřením z plodové vody
- je omezen počet buněk, které je možné analyzovat
- existuje riziko narušení vývoje vyšetřovaného embrya
- není vyloučena jiná genetická vada než ta, která je vyšetřena



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno





Obr. 32



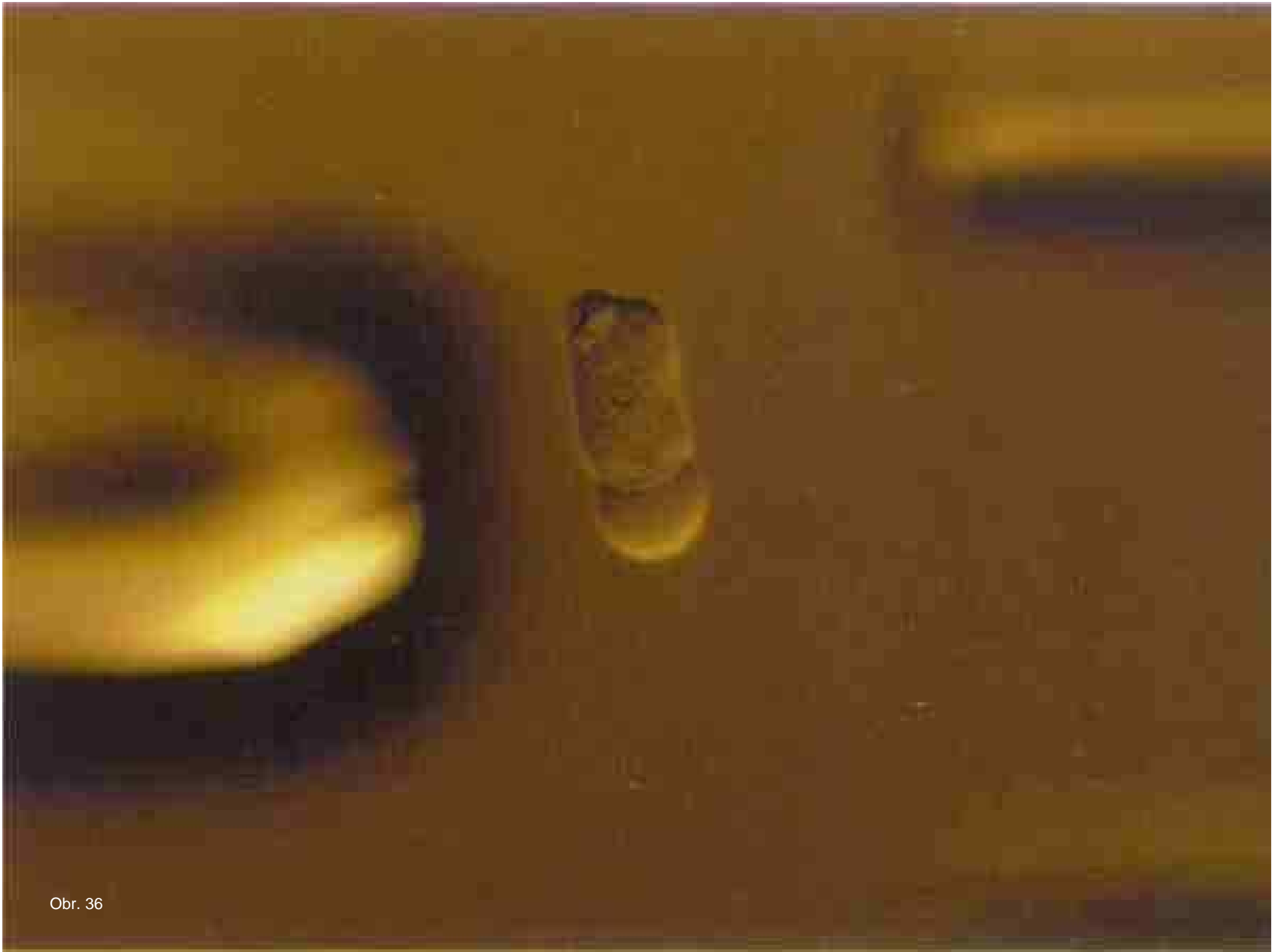
Obr. 33



Obr. 34

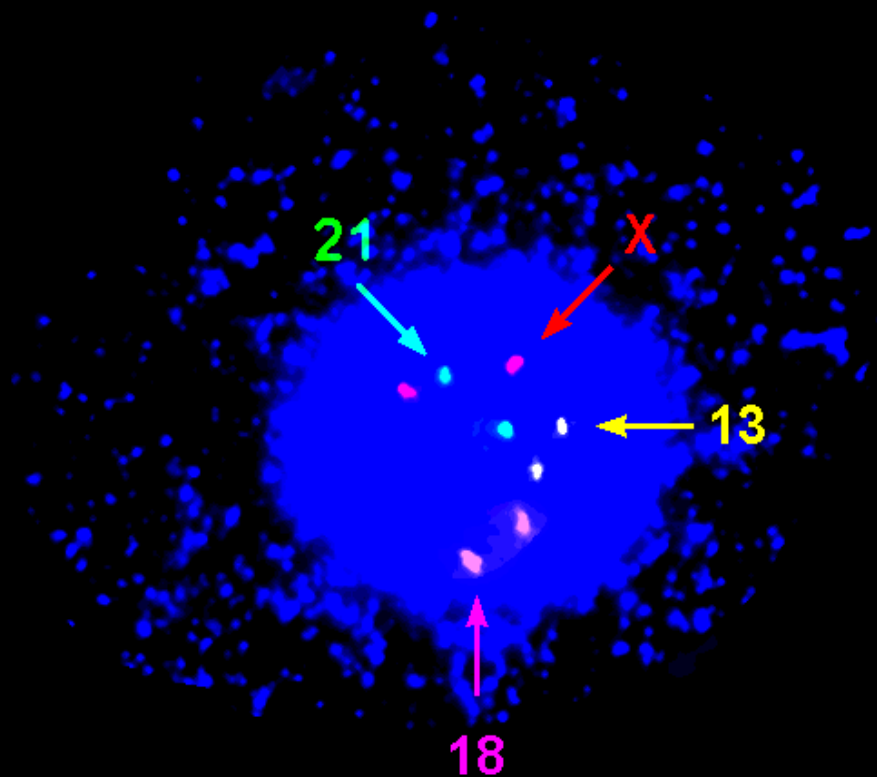


Obr. 35



Obr. 36

PREIMPLANTAČNÍ GENETICKÁ DIAGNOSTIKA (PGD)



blastomera vyšetřená metodou FISH

Obr. 37
(Dokumentace
OLG FN Brno)



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno



Doporučená literatura

- 1) Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F.: Klinická genetika, Triton, 6. vydání, 2004, ISBN 80-7254-475-6
- 2) Hájek Z., Kulovaný E., Macek M.: Základy prenatální diagnostiky, Grada Publishing Praha, 1. vydání, 2000, ISBN 80-7169-391-X



Vytvořilo Oddělení lékařské genetiky FN Brno

