

**Genetické poradenství**

**Úvod do lékařské genetiky**

# Lékařská genetika

- široce interdisciplinární obor preventivní medicíny
- snaží se odhalovat příčiny závažných dědičných onemocnění
- nabízí primární a sekundární genetickou prevenci.

# Klinický genetik

Věnuje se

- diagnostice geneticky podmíněných onemocnění
- genetické konzultaci
- managementu prenatální diagnostiky

**V minulosti se pouze u minority onemocnění předpokládala genetická souvislost.**

**V současné době se pouze u minority onemocnění nepředpokládá určitá genetická závislost či podstata.**

# Incidence VV a geneticky podmíněných chorob

- geneticky podmíněné poruchy jsou příčinou patologie asi u 3-5% novorozenců
- víc jak 80% SA (15% poznaných těhotenství) je podmíněno genetickou poruchou
- geneticky podmíněné poruchy se manifestují v průběhu celého života

# Genetická onemocnění

- Chromosomové aberace – **0,7% novorozenců**
- Monogenně dědičná onemocnění - **0,36% novorozenců (studie na 1 000 000 dětí), méně než 10% těchto nemocí se manifestuje v dospělosti**
- Multifaktoriálně dědičná onemocnění a vývojové vady - **cca 80% populace – během celého života**

# Klienti genetických poraden

## DĚTI

- s VVV a jejich rodiny
- s podezřením či potvrzením dědičné choroby a jejich rodiny
- s podezřením nebo potvrzenou dědič.poruchou metabolismu a jejich rodiny
- s podezřením na vrozenou chromosomální aberaci

- s předčasnou nebo opožděnou pubertou
- s VVV genitálu
- pro náhradní rodinnou péči (z KU)
- s onkologickým onemocněním nebo v případě opakovaného výskytu onkologického onemocnění v rodě.



- pacienti s psychomotorickou retardací
- s malým nebo nadměrným vzrůstem
- transsexuálové
- dárci a dárkyně gamet
- příbuzenské páry
- partneři léčení pro neplodnost
- partneři s opakovanými SA v anamnéze
- osoby s dlouhodobou expozicí zevními škodlivinami

# TĚHOTNÉ

- s pozitivní RA (neplodnost, opakované SA, dědičná onemocnění, VVV)
- s nepříznivou anamnézou v graviditě (nemoc, léky, záření...)
- s patologickým biochemickým screeningem
- s patologickým UZ nálezem u plodu
- starší 35 let (event.součet věku rodičů nad 70let)

# Genetické poradenství

- Preventivní
- Nedirektivní
- Interdisciplinární
- Maximum informací od genetika
- Výběr vyšetření a postupů dle přání pacienta - rodiny

# Genetické poradenství

- Základem je přesná klinická diagnosa
- Výsledkem je genetická prognóza

# Genetická prognóza

- Onemocnění není dědičné
- Onemocnění je dědičné
- Typ dědičnosti
- Riziko opakování pro příbuzné – jaké riziko, kteří příbuzní
- Možnosti léčby
- Ovlivnění délky života
- Možnosti genetické prevence

Hlavním cílem genetické konzultace je pomoci  
rodině porozumět a vyrovnat se  
s genetickým onemocněním v rodině,

ale ne redukovat výskyt geneticky  
podmíněných onemocnění v populaci!

# Prevence v lékařské genetice

- **Primární**
- **Sekundární**

# Primární genetická prevence

- Preventivní postupy před optimálně plánovanou graviditou



# Genetické poradenství

- Specializovaná konzultace
- genealogická studie partnerů,
- případně specializovaná laboratorní vyšetření, která mohou potvrdit nebo vyloučit podezření na genetickou zátěž v rodině

# Reprodukce v optimálním věku

- S věkem ženy stoupá riziko vzniku náhodné vrozené chromosomové aberace u potomků, hranice 35 let
- S věkem mužů se může zvyšovat i riziko de novo vzniklých monogenně podmíněných onemocnění – min. nad 50 let

# Prevence spontánních a indukovaných mutací

- **Zdravý životní styl**
- **Plánované rodičovství – omezení škodlivin**  
– léky, pracovní prostředí

# Prevence infekcí

- **Prevence rubeolové embryopathie-očkování**
- **Prevence kongenitální toxoplasmosy**
- **Cílené vyšetření při riziku infekčního onemocnění těhotných (CMV, varicella-zoster,...)**

# **Prekoncepční a perikoncepční péče**

- **Především gynekologická preventivní péče**
- **Preventivní vyšetření párů s poruchami reprodukce (trombofilie, hematologické vyšetření...)**

# Vitamínová prevence rozštěpových vad

- Kyselina listová v dávce 1 mg denně 3 měsíce před plánovaným početím a do konce 12. týdne gravidity

# **Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty**

- **Aktuální zdravotní stav**
- **Rodinná zátěž - rodinná anamnesa – rodinný lékař**
- **Konzultace terapie vzhledem k plánované graviditě, konzultace základního onemocnění vzhledem k plánované graviditě (epilepsie, diabetes mellitus, psychosy, hypertenze, Asthma bronchiale, Crohnova choroba,....)**
- **Riziko dlouhodobé terapie – získané chromosomové aberace u ženy i muže**

# **Vyšetření získaných chromosomových**

- **Preventivní vyšetření u osob vystavených rizikovému pracovnímu prostředí nebo rizikové dlouhodobé léčbě (imunosupresiva, cytostatika,....)**



# Kontracepce, sterilizace

- **Kontracepce - zábrana početí dočasná při časově omezeném vlivu rizika (léčba)**
- **Sterilizace – zábrana početí při dlouhodobě vysokém riziku postižení u potomků**

# Adopce

- **Náhradní rodinná péče jako možnost volby při vysokém genetickém riziku rodiny**

# Dárcovství gamet

- Možnost dárcovství spermií, oocytů i embrya – snížení vysokého genetického rizika

# **Sekundární genetická prevence**

- **Postupy v graviditě – prenatalní diagnostika**
- **postnatální diagnostika**

# Genetické poradenství

- **Prospektivní (i retrospektivní) genetické konzultace, aktuální komplikace gravidity, konzultace staršího problému v rodině až v probíhajícím těhotenství**

# **Prenatální screening vrožených vad a chromosomových aberací**

- **Biochemický screening I. a II. trimestru – detekce zvýšeného rizika M. Down, sy Edwards event. sy Smith- Lemli- Opitz u plodu**
- **UZ screening I. a II. trimestru – detekce vrožených vývojových vad, srdečních vad a nepřímých známek vrožených chromosomových aberací**

# Biochemický screening

- **Biochemický screening I. trimestru**  
v 10.-12. týdnu těhotenství (t.g.)
- **Biochemický screening II. trimestru**  
16-18. týdnu těhotenství
- Vyhledávání těhotenství se zvýšeným rizikem **Downova syndromu**, Edwardsova syndromu, rozštěpu neurální trubice nebo Smith-Lemli-Opitzova syndromu u plodu
- **Vyšetření dobrovolné**
- **Doporučení všem těhotným**
- **Hodnotí specialista**

## II. trimestr BCH screening

- AFP



- HCG



- uE3



- Individuální riziko 1/250 (1/350)
- Hodnotí software!!!
- Supervise genetikem-specialistkou!!!



# Ultrazvukový screening

- **UZ screening I. trimestru v 10-13.t.g.** (počet plodů, velikost, projasnění na krčku plodu, přítomnost nosní kůstky – riziko Downova syndromu)
- **UZ screening II. trimestru ve 20 t.g.** (detekce poznatelných vrozených vývojových vad a nepřímých známek vrozených chromosomových aberací u plodu)

# UZ -prenatální kardiologie ve 21.t.g.

(detekce poznatelných srdečních vad)

- 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)

# Invazivní vyšetření

- Techniky získání buněk(tkání plodu)
  - 11.-13.t.g.odběr choriových klků ( CVS)
  - 16.-19.t.g.odběr plodové vody( AMC)
  - 20.-22.t.g.odběr fetální krve  
(kordocentesa)

# **Důvody k invazivnímu vyšetření**

- **Positivní biochemický screening**
- **Patologický ultrazvukový nálezn u plodu**
- **Nosičství balancované chromosomové aberace u rodiče**
- **Vyšší věk rodičů**
- **Chromosomová aberace v rodině**
- **Monogenně dědičné onemocnění v rodině (DNA analýza)**

# Preimplantační diagnostika

- **Preimplantační screening – nejčastější aneuploidie**
- **Preimplantační diagnostika vrozených chromosomových aberací u nositelů balancovaných translokací**
- **DNA analýza monogenních onemocnění**

# **Prenatální a perinatální management těhotenství se zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí**

- Konzultace odborníků, kteří budou nadále pečovat o těhotnou ženu – UZ specialisté, gynekolog, porodník, psychologická podpora..
- Konzultace specialistů, kteří budou pečovat po porodu o novorozence s postižením
- Plánovaný porod na pracovišti se specializovanou péčí – kardiocentrum, dětská chirurgie, kardiologie....

# **Prenatální terapie - pokud je možná**

- **Rh inkompatibilita – kontroly KO, transfuse**
- **Kortikoidy u congenitální adrenální hyperplasie**
- **Fetální terapie vývojových vad – urogenitálního traktu, srdeční vady...**

# **Předčasné ukončení těhotenství**

- **Do 12. týdne těhotenství**
- **Do 24. týdne těhotenství**
- **Zákon 66 z roku 86 a vyhláška MZd 75 z roku 86 sub 14- genetická indikace**
- **Informovaný souhlas rodiny!**



# Důvody k UPT z genetické indikace

- závažné postižení plodu prokázané metodami prenatální diagnostiky
- závažná dědičná porucha s rizikem postižení plodu nad 10%
- prokázané působení teratogenů a mutagenů na plod (podloženo zdravotní dokumentací!!!)

# Novorozenecký screening

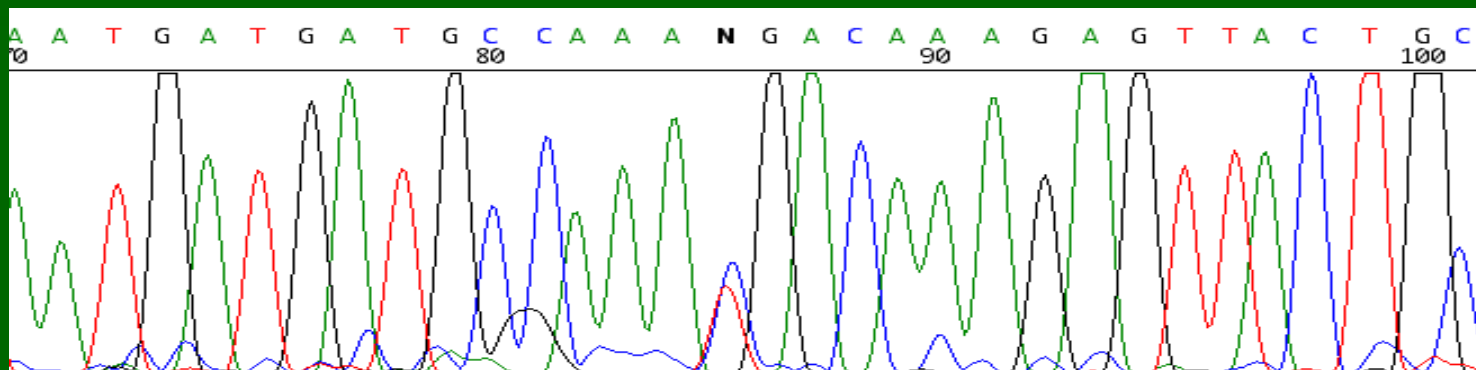
- Od 1.10.2009 v ČR rozšířený NS
- Detekce relativně častých dědičných chorob s možností ovlivnění zdravotního stavu časnou léčbou
- Metoda suché kapky-speciální kartičky
- Vyšetření 13 chorob

# NS v ČR

- **Endokrinní onemocnění (EO):**
  - Kongenitální hypotyreóza (CH)
  - Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)
- **Dědičné poruchy metabolismu (DMP):**
  - Fenylketonurie (PKU) + Hyperfenylalaninemie (HPA)
  - Leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)
  - Glutarová acidurie, typ I (GA I)
  - Izovalerová acidurie (IVA)
  - Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)
  - Deficit 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)
  - Deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)
  - Deficit karnitinpalmitoyltransferázy, typ I (CPT I)
  - Deficit karnitinpalmitoyltransferázy, typ II (CPT II)
  - Deficit karnitinacylkarnitintranslokázy (CACT)
- **Další dědičné choroby:**
  - Cystická fibróza (CF)

# Presymptomatic screening

- **Choroby s pozdním nástupem příznaků**
- **Hereditární nádorová onemocnění**



# **Zábrana klinické manifestace dědičného onemocnění v preklinickém období**

- **Preventivní léčba u hereditárních nádorových onemocnění**

# Postnatální diagnostika genetických onemocnění

- Časná diagnostika
- Dispenzarizace
- Specializovaná péče

# Retrospektivní genetické poradenství

- Genetická konzultace na základě výskytu genetického onemocnění nebo vývojové vady v rodině

# Genetická konzultace

- Osobní a rodinná anamnesa
- Sestavení minimálně 3-generačního rodokmenu
- Klinicko genetické vyšetření pacienta
- Laboratorní genetická vyšetření
- Další odborná vyšetření pacienta
- Vyslovení genetické prognózy



	muž		sňatek
	žena		rozvod
	neznámé pohlaví		konsanguinita
	postižený		monozygotní dvojčata
	nepenetrující přenašeč		dizygotní dvojčata
	přenašeč		žádné potomstvo
	proband		potrat
	zemřelý jedinec		mrtvě narozené dítě

## Genealogické schéma - symboly



# Příklady VVV a nemocí s multifaktoriální dědičností

- NTD (anencefalie, spina bifida, meningomyelokéla) 0,2-1/1000
- VCC 4-8/1000
- CLP 1/1000
- pylorostenosa
- vroz. luxace kyčlí
- DM
- ICHS, hyperlipoproteinémie

# Zásady genet.poradenství v rodech s multifaktoriálním onemocněním

- riziko rekurence u prvostupňových příbuzných postiženého je mnohem vyšší než u vzdálenějších
- nejlepším odhadem rizika je empirické riziko, což je riziko rekurence pozorované u podobných rodin a u příbuzných stejného stupně příbuznosti

- Riziko rekurence je vyšší:
  - když je postiženo více příbuzných
  - při těžší formě postižení nebo ranějším nástupu onemocnění
  - když je postižená osoba pohlaví, které bývá postižené méně často
  - při příbuzenských sňatcích

# Teratogeny

- teratogen je látka, jejíž působení na embryo nebo plod způsobí jeho abnormální vývoj.
- může působit jak přímo, tak přes mateřský organismus

# Lidské teratogeny

- Fyzikální (záření, teplo, mechanické vlivy)
- Chemické (chemikálie, léky)
- Biologické (infekce, plísně...)
- Metabolické dysbalance (onemocnění matky)

# Učinek teratogenu závisí na:

- dávce
- délce působení
- času působení
- genetické výbavě plodu i matky



# Kritické vývojové periody

- do 14.-18. dne po koncepci platí pravidlo „vše nebo nic“
- 18.-90. den období organogeneze - tj. nejcitlivější období pro vznik VVV
- mezi 5.-7. týdnem gravidity je nejvíce senzitivních period pro jednotlivé orgány

# Záření

- vliv mutagenní
- vliv teratogenní - růstová retardace, velké VVV až smrt plodu
- hraniční dávka 0,6 Gy
- teratogenní dávka 2,0 Gy
- běžná vyšetřovací rtg. dávka 0,01Gy

# Hypertermie

- Příčina - hyperpyrexie při infekci, (zaměstání, sauna, slunění)
- VVV- defekty neurální trubice, mikrophtalmie, hypoplasie střed. části obličeje, PMR

# Léky

- Rozdělení léků pro praxi do kategorií

- A

- B

- C

- D

- X

- Food and Drug Administration, 1980

# Nejčastěji zmiňované léky s teratogenním účinkem

- Thalidomid
- Hydantoin
- Valproová kyselina
- Warfarin
- Trimetadion
- Aminopterin
- Methotrexat
- Cyklophosphamid

- Retinoidy
- Lithium
- Antithyreoidika
- Androgeny
- Penicilamin
- Enelapril, Captopril
- Antituberkulotika-Streptomycin

# Genetická konzultace při farmakoterapii

- Primární prevence (prekoncepční porada, na základě anamnézy návrh optimálního postupu)
- Sekundární prevence (upravit terapii v graviditě, zajistit specifickou prenatal. diagnostiku)
- krajní řešení - UPT z genetické indikace

# Infekce

- Toxoplasmosa
- Rubeola
- Cytomegalovirus
- Herpes viry
- Others(parvovirus, antropozoonosy..)

- 

TORCH



# Toxoplasmosa

- chorioretinitis
  - hydro nebo mikrocefalie
  - intrakraniální kalcifikace, PMR
  - žloutenka, hepatosplenomegalie, karditida
  - prematurita
- 
- posit. IgM u matky- terapie Rowamycinem
  - prenatal.dg.: serologie, známky zánětu, DNA-PCR)

# Rubeola

- postižení sluchu
- postižení oka (katarakta, glaukom, mikroftalmie až slepota)
- mentální retardace
- VCC
- žloutenka, hepatosplenomegalie
- prevence- očkování

# Cytomegalovirus

- IU růstová retardace
- mikrocefalie, kalcifikace v mozku, PMR
- hepatosplenomegalie
- nebezpečí infekce i při opakované CMV infekci matky
- prenatál.dg.: serologie, známky zánětu, DNA-PCR

# Varicella zoster

- kožní léze, ulcerace, jizvení až defekty končetin
- poškození CNS, PMR
- oční vady
- prenatál.dg. - serologie, DNA-PCR

# Metabolické dysbalance

- Fetalní alkoholový syndrom (FAS)
- Fenyylketonurie (PKU)
- Cukrovka -Diabetes mellitus (DM)
- Hypothyreosa

# Fetální alkoholový syndrom

- Hypotrofie, růstová retardace, PMR
  - faciální dysmorfie
  - VCC
  - defekty končetin
- 
- abusus 60g čistého alkoholu den dlouhodobě
  - spolupůsobí malnutrice matky, deficit as.folicum, horší lék. péče...

# Fenylketonurie

- nízká porodní váha, hypertonus
- mikrocefalie, PMR
- VCC
- hyperaktivita
  
- poporodní screening (frekv. 1/10000, dědičnost AR)
- pokud léčba do 3 týdnů - bez následků, jinak PMR

# Diabetes melitus

- pokud dlouhotrvající metabol. porucha , špatně kompenzovaná s vaskulár.komplikacemi
- riziko VVV pro plod 2-3x vyšší
- CNS - anencefalie, mikrocefalie
- kardiovaskulární a genitourinární VVV
- skelet - syndrom kaudální regrese
- obličej - rozštěpy, postižení oční
- prevence - prekoncepční kompenzace



# Hypothyreosa

- hrubé rysy obličeje, makroglosie, vpáčený nos
- brachycefalie
- suchá kůže, spavost, zácpa
- opožděné kostní zrání
  
- neléčená - malý vzrůst, oligofrenie, postižení sluchu, narušení kyčlí (kachní chůze)
- Hyperthyreosa - spíše riziko SA