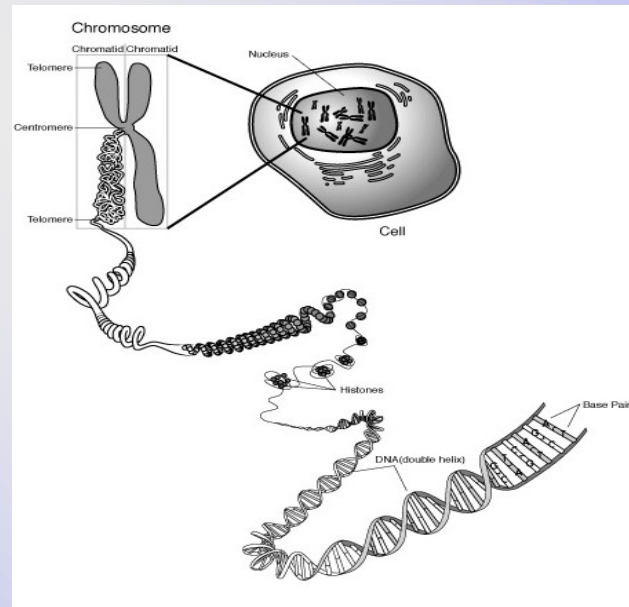


Vrozené chromosomové aberace



LF MU

2013

Renata Gaillyová

Zastoupení genetických chorob a vývojových vad podle etiologie

- 0,6 % populace má vrozenou chromosomovou aberaci
- incidence vážných monogenně podmíněných chorob odhadnuta na 0,36% u živě narozených novorozenců (studie na 1 000 000 dětí), méně než 10% se manifestuje po pubertě
- až 80 % populace onemocní do konce života multifaktoriálně podmíněnou chorobou (genetická predispozice + vliv zevního prostředí)

Chromozomové aberace (CHA)

- Pro každé počaté dítě platí obecné genetické riziko 3-5%, že se může narodit s nějakou VVV.
- **vrozené CHA:**
 - 20 - 50% všech početí
 - 50 - 60% abortů v trimestru
 - 0,56 - 0,7 % živě rozených dětí
- **získané CHA:**
 - onkocytogenetika, rizikové prostředí, léky

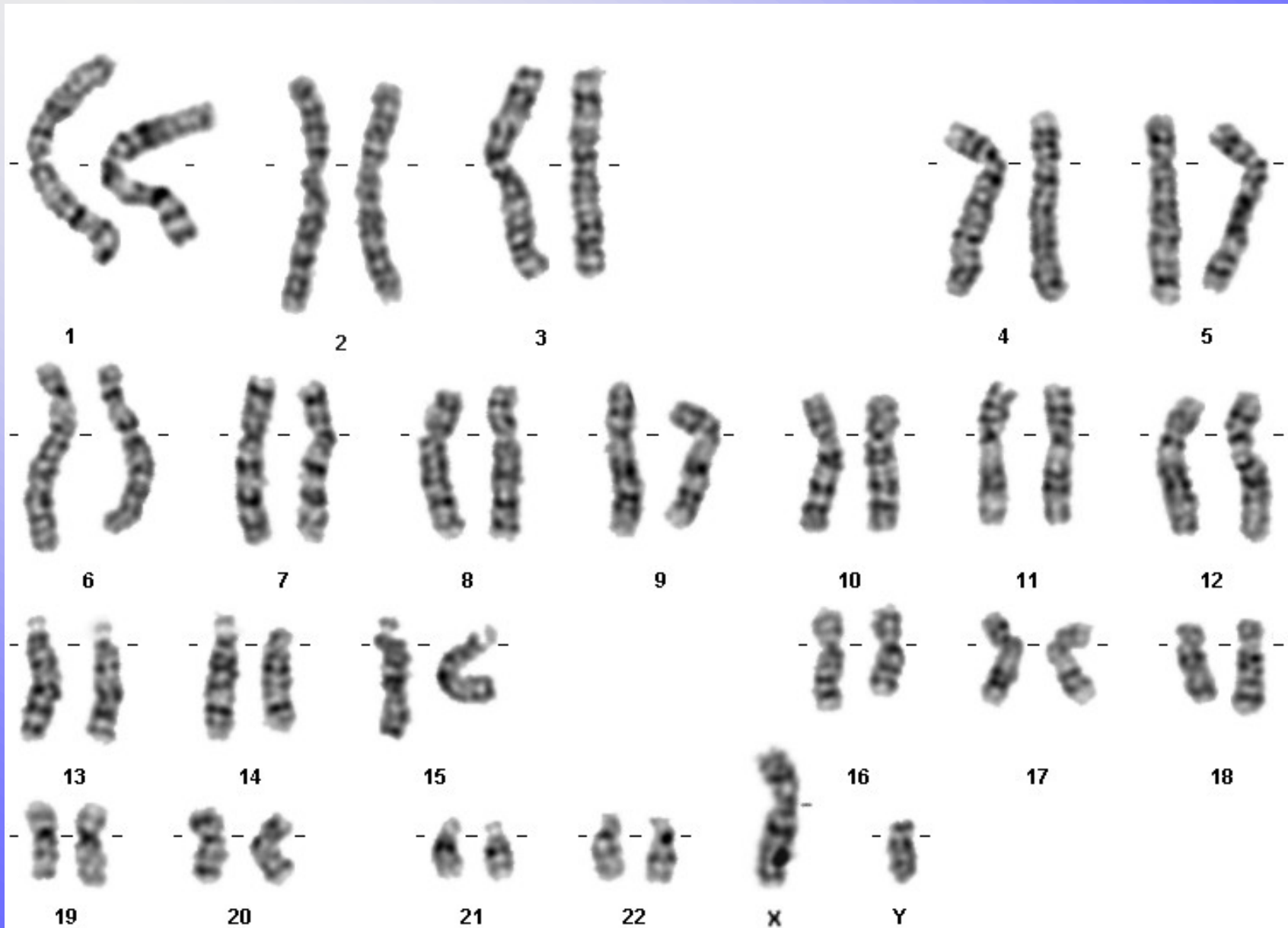
Typy vrozených chromosomových aberací

- Numerické
- Strukturální

- Balancované
- Nebalancované

- Autosomů
- Gonosomů

Normální karyotyp - G pruhy



Vznik VCA

- 20% zděděné
- 80% de novo

Frekvence VCA

• Živě narození	0,6%
• Balancované	0,2%
• <u>Nebalancované</u>	<u>0,4%</u>
• SA	50%
• Mrtvěrozené děti	11,1%
• Novorozenci s VVV	15%
• Nedonošení	2,5%

Selekce anomálií - riziko SA

- Normální plod 10-15%
- VCA 93%
- Downův syndrom 75%
- Edwardsův, Patauův syndrom 95%
- Turner syndrom až 99%
- VCA strukturální balancované 16%
- VCA strukturální nebalancované 86%

Závislost VCA plodu na věku matky v %

<u>Věk matky riziko VCA v %</u>	<u>+21</u>	<u>vše</u>
• 20-24	pod 0,1	
• 35	0,4	0,9
• 40	1,3	2,9
• 45	4,4	6,2
• 47	7,0	9,6

Možnosti cytogenetického vyšetření VCA

- Prenatální

- Postnatální

Materiál pro cytogenetické vyšetření VCA

- buňky plodové vody
- choriové klky
- placenta
- pupečnicková krev
- tkáně potracených plodů

- periferní krev
- vzorky různých tkání (biopsie kožní, stěry bukální sliznice..)

Indikace k postnatálnímu stanovení karyotypu

1. typický fenotyp
2. novorozenec s mnohočetnými VVV
3. neprospívající kojeneček +/- stigmata
4. psychomotorická retardace +/- stigmata
5. anomálie genitálu
6. porucha pohlavního vývoje
7. sterilní a infertilní páry
8. dárci gamet

Numerické VCA

- Jiný počet než 46 chromosomů
- Downův syndrom - 47,XX,+21,
47,XY,+21
- Edwardsův syndrom - 47,XX(XY),+18
- Patauův syndrom - 47, XX(XY), +13
- Turner syndrom - 45,X
- Klinefelterův syndrom - 47,XXY

M. Down, +21

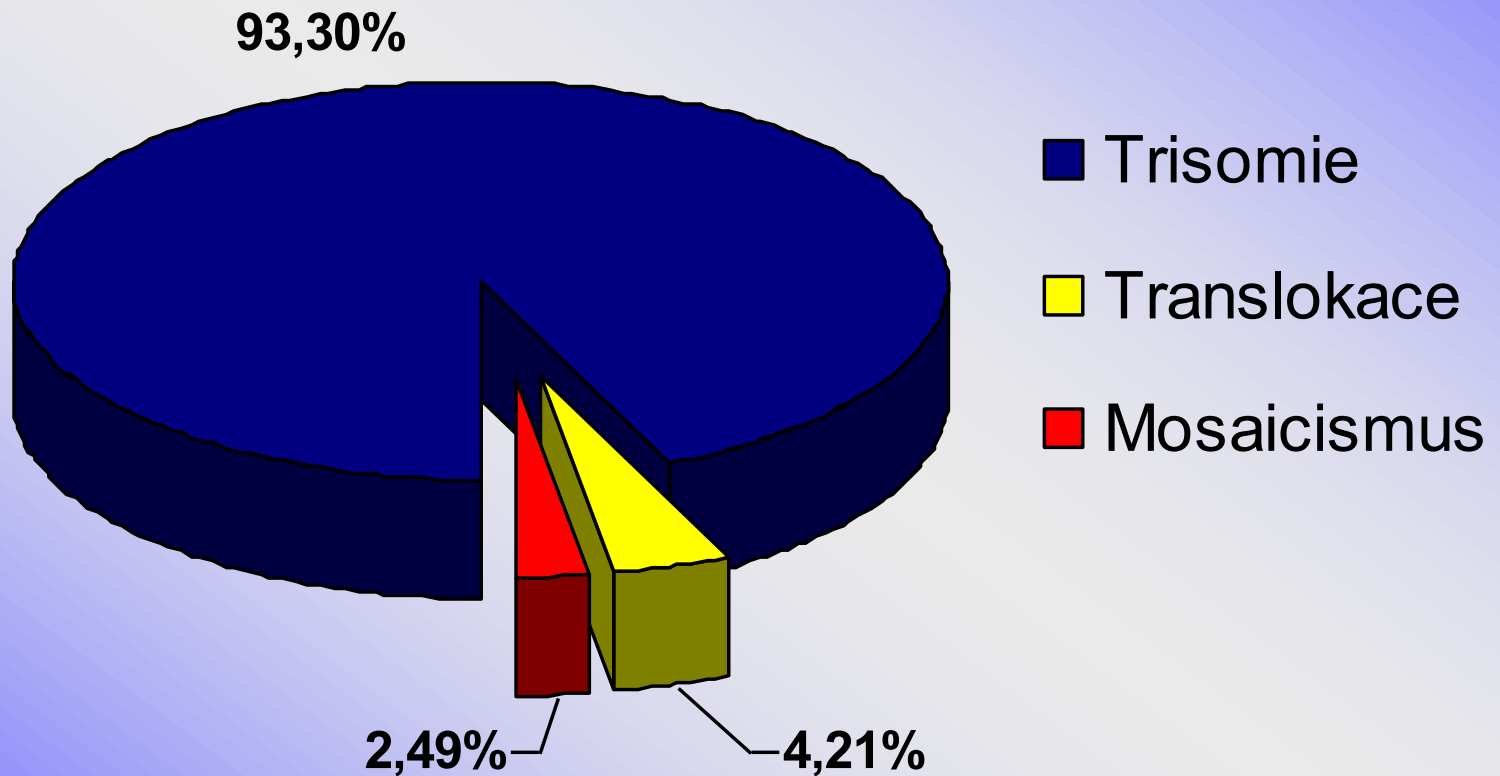
- 1/800 novorozenců, 1/28 - SA
- androtropie 3:2
- 75% plodů s trisomií 21 se potratí
- 95%- prostá trisomie, 5% translokace
- prenatálně - BCH screening, UZ NT, NB, VCC, diskrepance FL/BPP, VVV?
- Postnatálně asi 1/3 srdeční vada, typicky A-V kanál, typická kraniofaciální dysmorfie, malá postava, PMR, příčná dlaň. rýha, hypotonie, časté infekce, ALL, další vrozené vývojové vady

Downův syndrom (+21)

- IQ 25-50
- malá zavalitá postava
- kulatý obličej
- mongoloidní oční štěrbiny
- hypertelorismus
- široký kořen nosu
- kožní řasa na zátylku
- malá ústa, velký jazyk
- opičí rýhy HK
- další

Příčná dlaňová rýha

Cytogenetické nálezy u Downova syndromu v České republice 1994 - 2001



Downův syndrom

- Vyšetření v těhotenství
- Prenatální screening
- Prenatální diagnostika
- Vyšetření rodiny, péče o rodinu a dítě s Downovým syndromem

Downův syndrom

Prenatální screening

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

Downův syndrom - pozitivní prenatální biochemický screening

- Hodnotí se počítačový výsledek
- Individuální riziko
- Zvýšené riziko = doporučení
genetické konzultace
a dalšího upřesňujícího
vyšetření
- Ultrazvuk
- Invazivní vyšetření

Ultrazvukový screening

- UZ screening I. trimestru v 10-13.t.g. (počet plodů, velikost, NT - větší projasnění na krčku plodu, NB - přítomnost nosní kůstky a další „minor markery“ pro odhad rizika Downova syndromu u plodu)
- 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)

Downův syndrom

Prenatální diagnostika invazivní

Invazivní postupy

- **CVS** - odběr choriových klků - po 10.t.g.
- **AMC** - odběr plodové vody (15.-18.t.g.)
- **Kordocenteza** - odběr fetální krve z pupečníku - po 20.t.g.
- **Placentocenteza**

Downův syndrom

Vyšetření rodiny

Péče o dítě s Downovým
syndromem a jeho rodinu

Novorozenec s podezřením

- Citlivá informace optimálně v přítomnosti obou rodičů, novorozence a ošetřujícího neonatologa
- Vysvětlení důvodu genetického vyšetření - stanovení karyotypu, informace o možném výsledku, termínu kdy bude výsledek k dispozici
- Informovaný souhlas rodičů

Novorozenec s Downovým syndromem

- Sdělení výsledku vyšetření v klidném prostředí, v přítomnosti obou rodičů a dítěte s podáním základních informací o chorobě a péči o dítě
- Domluva termínu kontrolního vyšetření, při kterém většinou doplňujeme vyšetření rodičů
- Kontakt na potřebné specialisty včetně svépomocných organizací

Péče o dítě s Downovým syndromem

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

Svépomocné organizace

- Organizace obvykle zaměřené na jednu chorobu nebo skupinu onemocnění s podobnými příznaky
- Mohou významně pomáhat lidem, kteří mají zájem sdílet své zkušenosti s někým, kdo má stejné problémy, předávají vzácné informace (novým pacientům, ale i lékařům a dalším profesionálům), sledují novinky v léčbě a prevenci, podporují výzkum...

Svépomocné skupiny a organizace

- Klub rodin s dětmi s Downovým syndromem
- Klub rodin a malými dětmi s Downovým syndromem
- Specializovaná zdravotnická pracoviště se zkušeností s těmito rodinami



**Občanské sdružení pro pomoc lidem s
Downovým syndromem a jejich rodinám**

Světový den Downova syndromu

21.3.

Syndrom Edwards, + 18

- 1/5000 novorozenců, 1/45 SA
- gynekotropie 4:1
- SA - 95%, většinou úmrtí do 1 roku
- prenatálně hypotrofie plodu, UZ -VVV, atypický profil, atypické držení rukou
- postnatálně protáhlé patičky, protáhlé záhlaví, atypické držení rukou a prstů rukou, atypický profil obličeje, malá brada, hypotrofie, různé VVV

Edwardsův sy (+18)

- růstová retardace
intrauterinní, hypotrofie
- microcephalie
- dolichocephalie
- nízko posazené uši
- micromandibula
- atypické držení prstů
- atypický tvar nohou
- další závažné VVV

Syndrom Patau (+13)

- 1/5000-10 000 novorozenců, 1/90 SA
- 95% plodů se spont. potratí
- většinou úmrtí do 1 roku
- prenatálně UZ - vývoj. vady
- postnatálně oboustranný rozštěp rtu a patra, vývojové vady CNS a oka, postaxiální hexadaktilie, další VVV

Patauův syndrom + 13

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

Jiné numerické chromosomové aberace

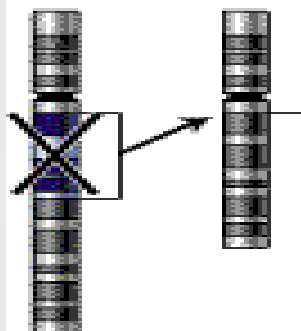
- většinou mozaiky
- +8 - syndrom Warkany
- +9 - syndrom Réthoré

Strukturní chromosomové aberace

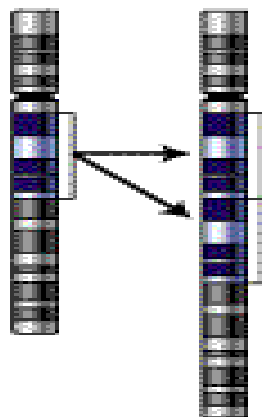
- chybění či přebývání části genetického materiálu kteréhokoli chromosomu, atypická struktura - vedle sebe se dostanou části genetického materiálu, které tam za normálních okolností nepatří - poziční efekt
- částečné-parciální delece
- parciální trisomie
- inverze, inzerce, duplikace....

Types of mutation

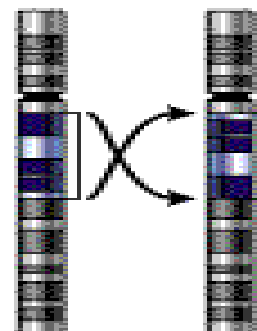
Deletion



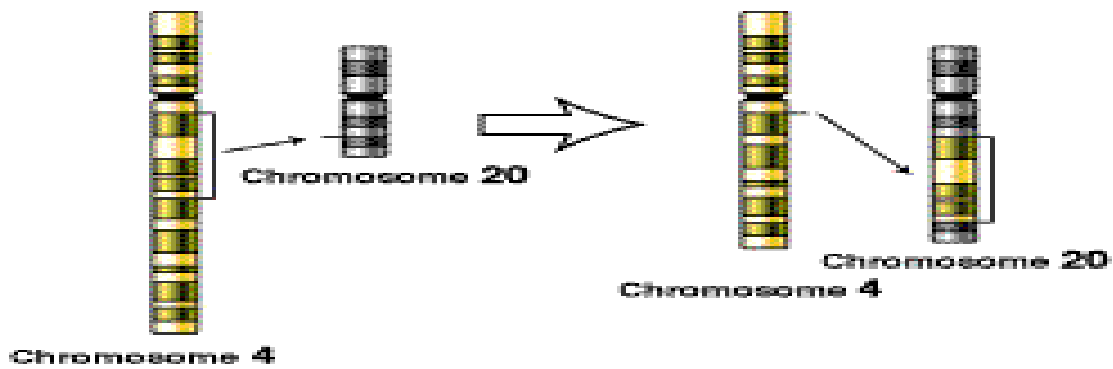
Duplication



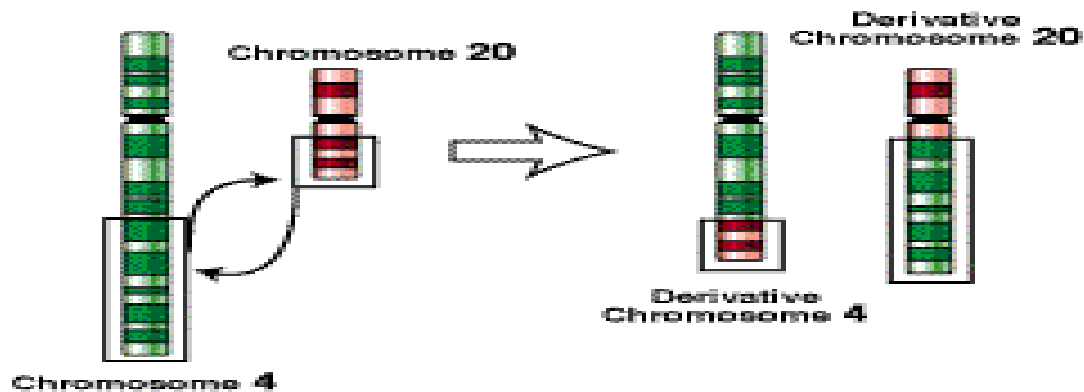
Inversion



Insertion



Translocation



Syndrom Wolf-Hirshorn, 4p-

- těžká mentální retardace, typická kraniofaciální dysmorfie - hypertelorismus, hruškovitý nos, kapří ústa, pre- a postnatální růstová retardace, neprospívání
- další přidružené vývojové vady - srdeční, urogenitálního traktu...

Syndrom Cri du chat, 5p-

- anomálie hrtanu způsobuje typický pláč podobný kočičímu mňoukání (jen v kojeneckém věku)
- nízká PH a PD, mentální retardace, malý vzrůst, neprospívání, měsíčkovitý drobný obličej, antimongoloidní postavení očních štěrbin, mikrocephalie
- další VVV - končetin, VCC...

Cri du chat (5p-)

- 1:50 000
- typický křik novorozence
- laryngomalacie
- kulatá hlava
- antimongolismus
- epicanty
- hypotonie
- hypotrofie
- další vývojové vady

VCA - gonosomy

- Turnerův syndrom - 45,X,
45,X/46,XX, 46,XiX...
- **POZOR - 45,X/46,XY - malignita**
- Klinefelterův syndrom -47,XXY
- 47,XXX
- 47, XYY
- ženy 46,XY, female
- muži 46,XX, male

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

Turnerův syndrom 45,X

- plod-hygroma colli, hydrops
- nižší por.váha a délka
- nízká vlasová hranice
- lymfedémy
- pterygia
- cubiti valgi
- stenosa aorty
- VVV ledvin
- štítovitý hrudník
- laterálně uložené
prsní bradavky
- malý vzrůst
- neplodnost

Klinefelterův syndrom

- Vysoká eunuchoidní postava, porucha růstu vousů, ženská distribuce podkožního tuku, hypoplasie testes, častěji retence, gynekomastie, sterilita - postupně až azoospermie
- PMR v max 5%
- prenatální záchyt většinou náhodný

Klinefelterův syndrom 47,XXY

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

Další gonosomální aberace

- 47,XXX - žádné klinické příznaky, event. reprodukční potíže (opakované SA)
- malé mozaiky 45,X / 47,XXX /46,XX - častý nález u pacientek s poruchami reprodukce
- 47,XYY - vysoký vzrůst - nad 200 cm, poruchy reprodukce, agresivní chování ??? není potvrzeno
- 48,XXXX a více X - stigmata, PMR

46,XX, male

- většinou translokace Yp - často na X chromosom, může být kamkoli
- klasickou cytogenetikou nelze tento malý úsek najít - nutno doplnit molekulárně cytogenetické metody (FISH) nebo DNA analýzu (SRY)
- normální mužský fenotyp, rysy Kliefelterova syndromu, sterilita, reprodukční problémy

46,XY,female

- Syndrom gonadální dysgenese - hypoplastická děloha a vagina většinou přítomny + dysgenetické gonády, amenorhea, ale po hormonální substituci mohou menstruovat! KARYOTYP!
- fenotyp normální ženský
- CAVE - malignita gonád (dříve-před 20 rokem)
- Syndrom testikulární feminizace - většinou slepě zakončená hypoplastická vagina, gonády - testes - často zjištěno při operaci inq. hernie, amenorhea, sy androgen-insensitivity - mutace SRY genu - možná částečně DNA dg.
- fenotyp normální ženský
- CAVE - malignita gonád (později- po 20 roce)

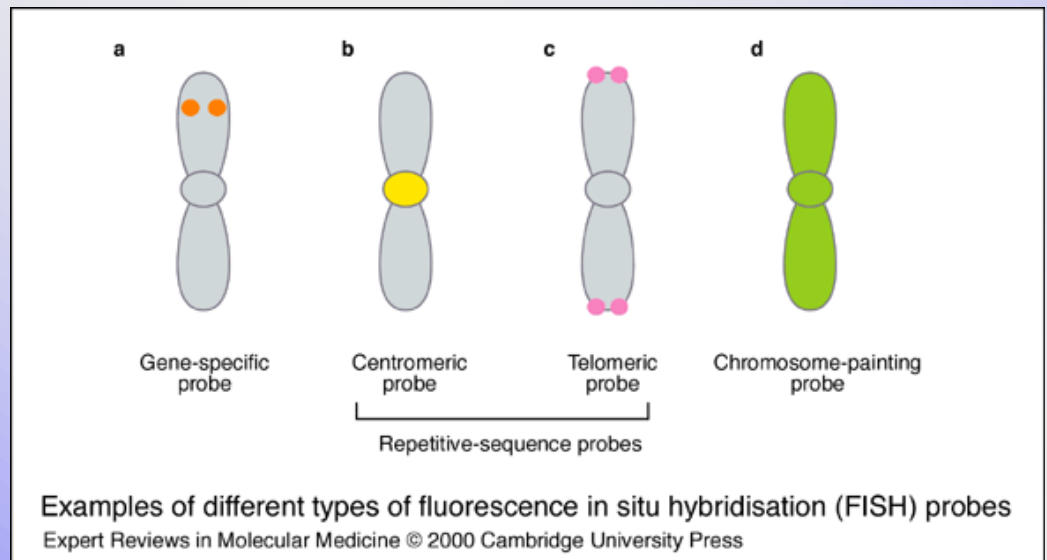
Submikroskopické změny

Mikrodeleční syndromy

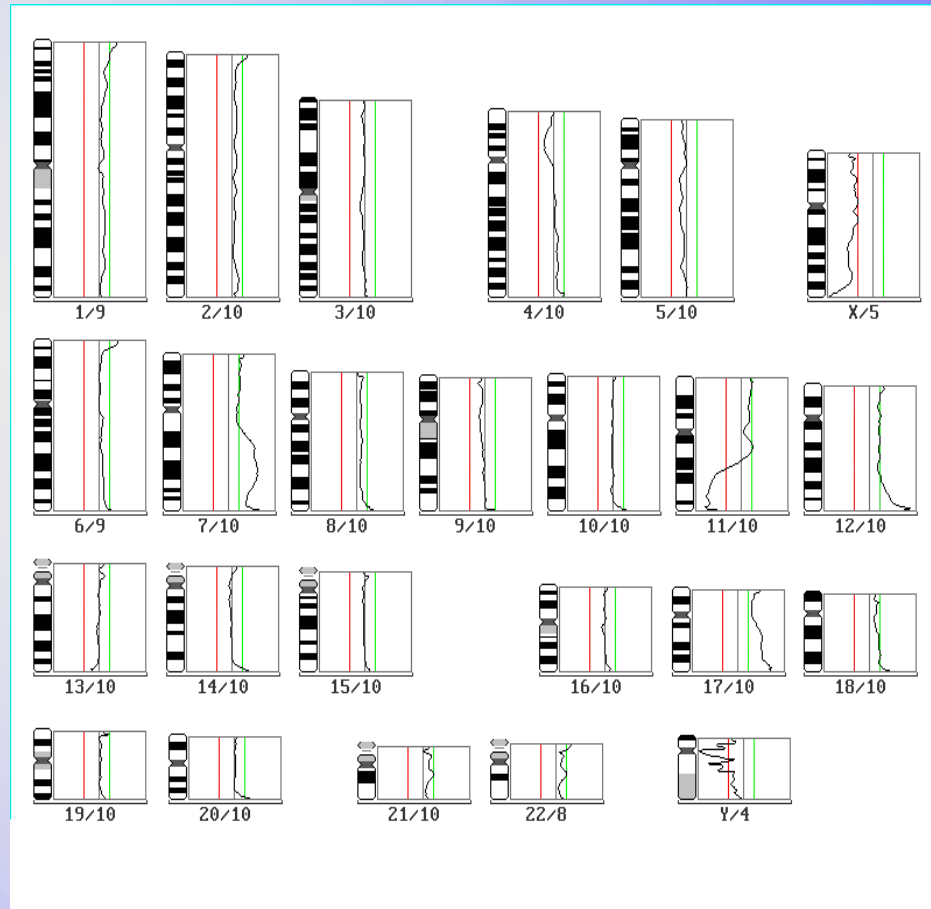
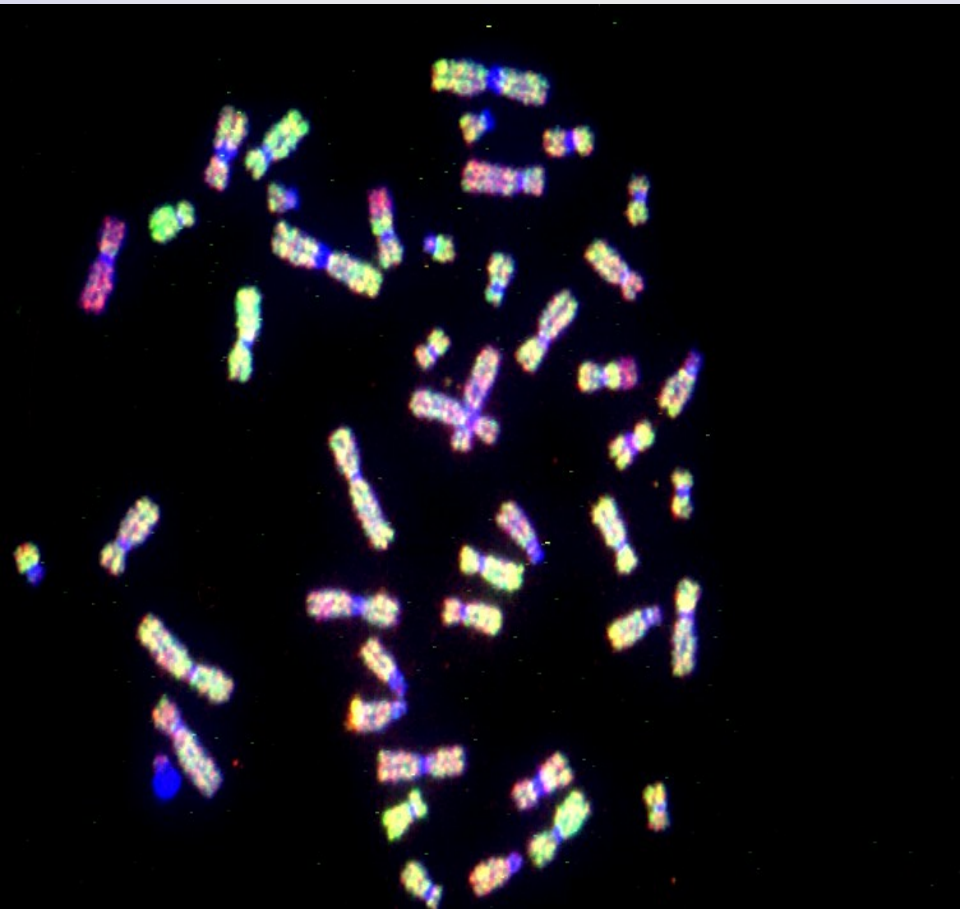
- FISH (fluorescenční in situ hybridizace), M-FISH, SKY (spektrální karyotypování), CGH (komparativní genomová hybridizace),
- submikroskopické změny (**mikrodelece nebo mikroduplikace, marker chromosomy, složité přestavby**, vyhledávání typických změn v onkologii...)
- rychlá diagnostika v časové tísní, v graviditě
- vyšetření v metafázi i interfázi
- MLPA, CGH, array CGH - genetické čipy

- spojení poznatků molekulární biologie a cytogenetiky
- doplňuje, zpřesňuje a urychluje cytogenetické vyšetření
- řeší nedostatky klasické cytogenetiky:
- nedostatečný počet mitóz
- špatná kvalita chromozomů
- nízká citlivost vyšetření

FISH



Komparativní genomová hybridizace



MLPA, CGH, HR-CGH, array-CGH

Syndrom Di George

- Velo - Kardio- Faciální syndrom
- CATCH 22
- Vrozené srdeční vady typické konotrunkální vady, faciální dysmorfie, hypoplasie - aplasie thymu event. příštítných tělísek, imunodefekty, hypoparathyreoidismus

Williams - Beuren syndrom

- del 7q11.23
- Faciální dysmorfie - Elfin face - silné rty, odstávající větší uši, srdeční vady - stenosis aorty, plicnice, hypokalcemie, malá postava, PMR, hernie, hrubý hlas, kostní anomálie, přátelská povaha, dobrý sluch...



Prader-Willi syndrom

- Hypotonie, hypotrofie, poruchy příjmu potravy v kojeneckém věku
- PMR, malá postava, obesita, hyperfagie, akromikrie, hypogonadismus později
- mikrodele delece 15q11-12 paternální



Prader-Willi syndrom

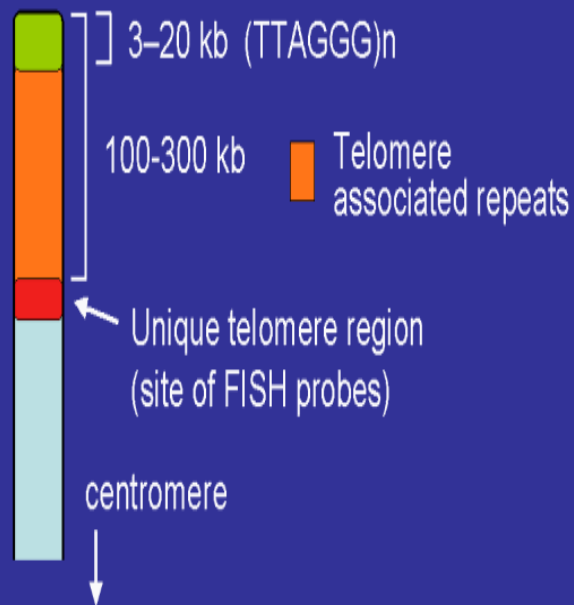
- Snížená aktivita plodu
- Neprospívání kojenců
- Hypotonie novorozenců
- Obesita
- Hyperfagie, neukojitelný hlad
- Hypogenitalismus, hypogonadismus
- PMR
- Malá postava
- Akromikrie
- Hypopigmentace
- Problémy s chováním

Angelman syndrom

- těžká PMR,
epilepsie, záchvaty
smíchu, těžce
opožděn vývoj řeči
- atypické chování
- stigmatizace
- mikrodelece
15q11-12 mat

Telomery

The telomere



- fyzické konce chromozomů
- úplné konce tvořeny proteiny a tandemovými repeticemi DNA(TTAGGG) 3-20 Kb (společné pro všechny chromozomy)
- TAR - doprovodné repetitivní sekvence subteloerické oblasti 100-300 Kb
- jedinečné sekvence - sondy pro FISH

Klinický význam přestaveb telomer

- aberace v této oblasti - příčina spontánních abortů, VVV a mentálních retardací
- **6-8 %** pacientů s dysmorfií a MR - mikrodelece subtelomerických oblastí chromozomů !!!

Prenatální diagnostika VCA

- **Screeningové vyšetření (celoplošné)**
- biochemický screening I. trimestru,
- biochemický screening II. trimestru
- integrovaný a kombinovaný screening
- screening UZ

- **Vyšetření cílené (invazivní)**
- CVS
- AMC
- Kordocentéza
- Specializovaný UZ

Biochemický screening

I. trimestr

- 10.-13.t.g. dle UZ
- PAPP-A, free beta HCG
- UZ - nuchální projasnění (NT v mm), přítomnost-osifikace nosní kůstky (NB+/-)
- Riziko M. Down (+21)
- Výpočet individuálního rizika pro těhotenství - počítačový program
- Hranice - riziko $1/250$ - pozitivní screening
- Hodnotí specialista

Biochemický screening

II. trimestr

- 16.-18.t.g. dle UZ
- Riziko M. Down (+21), syndrom Edwards (+18), NTD, syndrom Smith-Lemli-Opitz
- Výpočet individuálního rizika pro těhotenství - počítačový program
- Hranice - riziko **1/250** - pozitivní screening
- **Hodnotí specialista**

Prenatální biochemický screening

- Hodnotí se počítačový výsledek
- **Individuální riziko**
- Zvýšené riziko = doporučení genetické konzultace a dalšího upřesňujícího vyšetření
- ultrazvuk
- odběr plodové vody

UZ screening

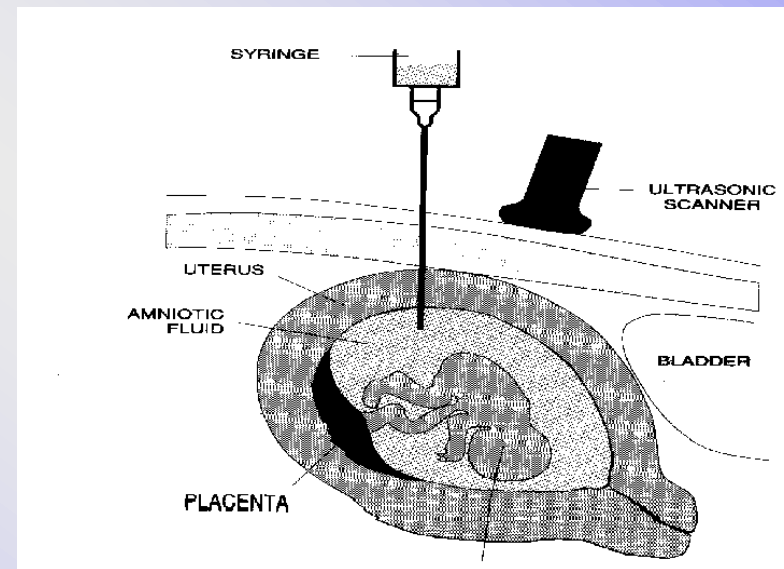
- **10-13.t.g.** - délka těhotenství, počet plodů, srdeční akce, základní anatomie plodu, projasnění na krčku plodu NT, přítomnost nosní kůstky NB+/- k hodnocení riziko Downova syndromu u plodu)
- **20.t.g.** - poznatelné vrozené vývojové vady a nepřímé známky VCA, velikost plodu, množství plodové vody, srdeční akce
- **21.t.g.** - vrozené srdeční vady
- **Vyšetření by měl vždy provádět specialista**

Invazivní postupy

- *CVS* - odběr choriových klků - po 10.t.g.
- *AMC* - odběr plodové vody - obvykle 15-18.t.g.
- Kordocenteza - odběr fetální krve z pupečníku
- Placentocenteza

Důvody k odběru plodové vody

- Positivní biochemický screening
- Patologický ultrazvukový nález u plodu
- Nosičství balancované chromosomové aberace u rodičů
- Chromosomová aberace v rodině
- Monogenně dědičné onemocnění v rodině
- ??Vyšší věk rodičů??



Preimplantační genetická diagnostika (PGD)

- Jedná se o časnou prenatální diagnostiku, která je vázaná na techniky umělého oplodnění.
- PGD je metoda umožňující genetickým vyšetřením jedné nebo dvou buněk (blastomer) odebraných z vyvíjejícího se embrya odhalit genetické abnormality budoucího plodu. K transferu do dělohy lze vybrat pouze embrya bez genetické zátěže.
- Před provedením PGD doporučujeme prekoncepční genetické vyšetření a stanovení karyotypu partnerů, DNA analýza rodičů při monogenně dědičném onemocnění.

Preimplantační genetická diagnostika v.s. preimplantační genetický screening častých aneuploidií

- **PGDiagnostika** - vyšetření u párů s vysokým genetickým rizikem onemocnění u plodu - nositelé translokací nebo vlohy pro monogenně dědičné onemocnění
- **PGScreening** - screening nejčastějších aneuploidií, riziko je zvýšené vzhledem k věku nebo nepříznivé reprodukční anamnéze

Preimplantační genetický screening nejčastějších aneuploidií

Nejčastěji vyšetřované chromosomy

- 13,15,16,18,21,22,X, Y
- příčiny nejčastějších aneuploidií
- příčiny spontánních potratů

Etické a právní aspekty prenatální diagnostiky

- vyšetření dobrovolné
- vždy dle přání rodiny
- dle platných zákonů
- genetické poradenství
- nedirektivní přístup
- snaha o maximální informovanost rodiny

Genetické poradenství a genetické vyšetření u poruch reprodukce

- Je porucha fertility důsledkem genetické poruchy, která může být přenášena do další generace?
- Může korekce fertility zvýšit riziko výskytu malformací, chorob a VCA u potomků?
- Může genetické vyšetření a prenatální diagnostika snížit toto riziko?

Genetické příčiny poruch reprodukce

- Vrozená chromosomální aberace
- Monogenně dědičné onemocnění
- VVV, multifaktoriálně dědičné onemocnění
- Zvýšená tendence ke spontánním potratům v rámci dědičných trombofílií
- Poruchy spermatogeneze na základě poruchy v genetickém materiálu

Genetická vyšetření u pacientů s poruchou reprodukce

- Genetické poradenství - genealogie, anamnesa
- Cytogenetické vyšetření
- Karyotyp
- Získané chromosomální aberace
- Molekulárně genetická vyšetření
- CFTR gen - zátěž, prevence
- Leidenská mutace - faktor V,
Prothrombin-fyktor II - G20210A,
MTHFR - C677T
- oblast Yp AZF a,b,c - těžká oligo a azoospermie

Vrozené chromosomální aberace
se vyskytují s populační
frekvencí 0,6%.

U našeho souboru 3127 osob,
vyšetřovaných pro poruchu
reprodukce nalezeno 228 nosičů
VCA - tj. 7,3%.

Trombofilní mutace

- Zvýšené vrozené riziko k hlubokým žilním trombózám, náhlým cévním příhodám ischemickým a emboliím i v mladém věku, dále zvýšené riziko opakovaných fetálních ztrát, IUGR, infarktů placenty, HELLP syndromu, mrtvěř. dětí - f V a II
- MTHFR mutace C677T - porucha metabolismu kyseliny listové, SA především v I. trimestru

Leidenská mutace G1691A f V

- frekvence v bílé evropské populaci asi 5 - 9%
- AD dědičnost
- zvýšení rizika tromboembolismu u homozygotů 50-100x, u heterozygotů 5-10x
- asociace s rizikem časných fetálních ztrát není potvrzena
- zvyšuje riziko fetálních ztrát od konce I. trimestru, ve II. a III. trimestru

G20210A f II Prothrombin

- v heterozygotním stavu se mutace vyskytuje asi u **2-3%** populace
- zvýšení rizika tromboembolismu
- nosičství je spojeno se zvýšeným rizikem fetálních ztrát, abrupce, preeklampsie, IUGR
- riziko časných SA není potvrzeno

C677T MTHFR

- heterozygoti a především homozygoti mohou mít lehkou až střední formu hyperhomocysteinaemie
- homozygoti cca 11% v evropské populaci, heterozygoti cca 40%
- hyperhomocysteinemie může zvyšovat riziko aterosklerosy, trombembolismu, defektů neurální trubice u plodů
- není jednoznačně prokázána souvislost se zvýšeným rizikem spontánních potratů a fetálních ztrát
- pozitivní ovlivnění vitamíny skupiny B a kyselinou listovou

Mužská sterilita

- Oligoasthenoteratospermie - azoospermie
- Chromosomální aberace
- Mikrodelece Yq11,23 -DAZ gen - AZF oblast
- CFTR gen - mutace, alela 5T v nekódující oblasti intronu 8 - CBAVD

CFTR gen

- Nosiči mutací a některých polymorfismů mají poruchu spermatogenese (5T - CB/UAVD)
- Pacienti s CF - příčina mužské sterility
- Nosiči v populaci 1/25, nosiči mezi muži s patol. SPG 1/19 (symptomatictí heterozygoti?)
- Nejčastější monogenně dědičné onemocnění - preventivní vyšetření před IVF, po opakovaných SA, případně po neúspěších IVF

Mikrodelece oblastí AZF a,b,c genu DAZ

- Asi u 4-5% infertilních mužů
- Asi 15-18% u azoospermie
- Při využití metod IVF a mikromanipulace a mikrochirurgie přenos poruchy reprodukce na syny