

Monogenně dědičná onemocnění

Monogenní dědičnost

- **Dědičnost vázaná na jeden gen**
- **Platí Mendelovy zákony**
- **Možnost DNA vyšetření u některých onemocnění**

Monogenní onemocnění

- Onemocnění dětského věku-ne výlučně!
- Méně než 10% se manifestuje po pubertě, asi 1% po skončení reprodukčního věku
- Incidence monogenních chorob je asi 0,36%, asi u 6-8% hospitalizovaných dětí se uvažuje o monogenních chorobách

Typy monogenní dědičnosti

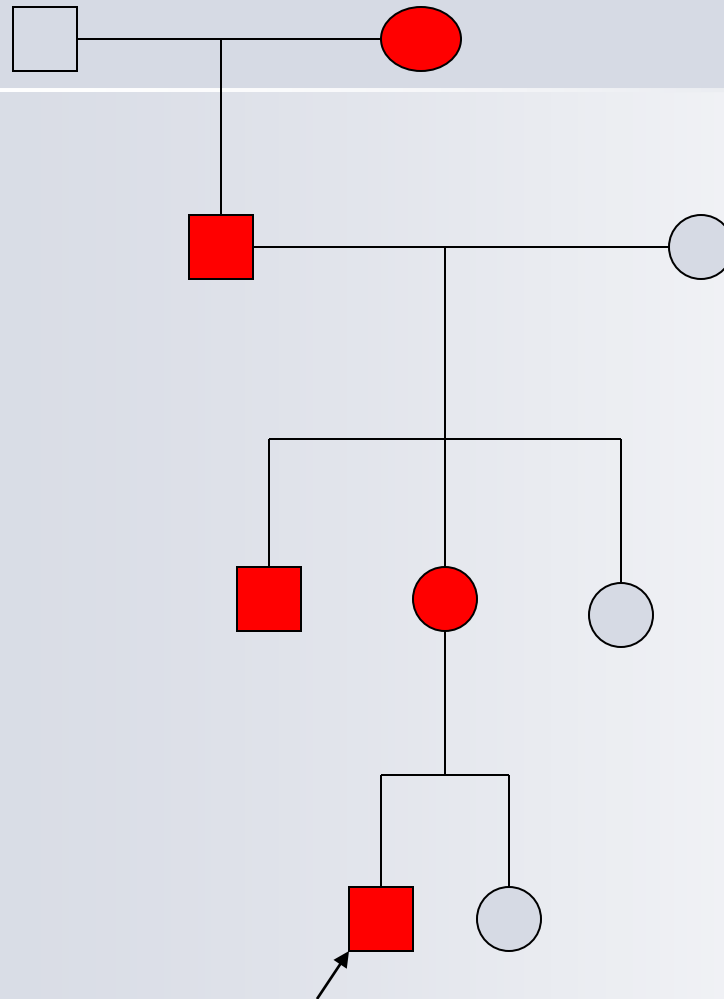
- **Autosomálně dominantní - AD**
- **Autosomálně recesivní - AR**
- **X- dominantní - XD**
- **X-recesivní - XR**

- **Mitochondriální**

Autosomálně Dominantní

- **Dominantní alela je na autosomu**
- **Postižený mívá postiženého jednoho rodiče**
- **Poměr pohlaví 1:1**
- **Nemocní jsou heterozygoti**
- **Riziko opakování pro potomky a sourozence postiženého je 50%**
- **Vertikální typ dědičnosti**

Rodokmen- AD dědičnost



AD dědičnost- Pozor !

- **Zdraví členové rodiny mají zdravé potomky**
- **Variabilní expresivita**- u jedinců se stejným genotypem pozorujeme různě závažné projevy téhož znaku.
- **Neúplná penetrance**-znak se nemusí projevit u 100% jedinců, ale u některých osob k projevu nedojde, nebo je znak zastřený a nesnadno pozorovatelný.
- **Nové mutace**-výskyt znaku (choroby) u potomka, zatímco ani jeden rodič tuto mutaci nese.

AD - příklady

- **Marfanův syndrom**
- **Huntingtonova chorea**
- **Neurofibromatosa I a II**
- **Achondroplasia**
- **Polycystické onemocnění ledvin
adultní typ**
- **LQT syndrom**
- **Myotonická dystrofie I,II**

Neurofibromatosa I

- **AD, lokalisace 17q11.2**
- **Café au lait plošné pigmentace**
- **Neurofibromy**
- **Hamartomy duhovky-Lishovy noduli**
- **PMR 10-30%, ortopedické potíže**
- **Neoplasie**
- **Variabilní expresivita, není hot spot oblast**
- **50% nové mutace**
- **RNA diagnostika, DNA dg přímá i nepřímá**

Neurofibromatosa typ II

- Lok. 22q12.2 (schwanomin, merlin)
- Centrální typ neurofibromatózy
- Neurinom acustiku
- Unilaterální/bilaterální vestibulární schwanomy
- Meningeomy, gliomy, schwanomy
- Juvenilní zadní subkapsulární lentikulární opacity/juvenilní kortikální katarakta

Myotonická dystrofie I

- **AD, lok. 19q13.2-q13.3,**
- **amplifikace CTG(n:5-30, mutace nad 50)**
- **Jedno z nejčastějších nervosvalových onemocnění**
- **Heterogenní potíže-myotonie, katarakta, arytmie, hypogonadismus, atrofie testes**
- **Kongenitální forma-velmi závažné potíže-hypotonie, křeče, poruchy výživy, PMR...**
- **Prenatálně polyhydramnion, snížení pohybů plodu**
- **MD II- 3q13.3-q24, gen ZNF9, expanze CCTG**

Achondroplasia

- **Výskyt 1 : 15 000-40 000**
- **dědičnost autosomálně dominantní**
- **90% jsou děti zdravých rodičů**
- **Starší otcové**
- **gen FGFR3-2 mutace vedoucí k záměně jedné AMK gly380arg (98% c.1138G-A, 1-2% c.1138G-C)**

Achondroplasiae-klinické projevy

- neobyčejně malý vzrůst (v dospělosti muži průměrně 131 cm, ženy 124 cm)
- většinou hypotonie po narození
- Disproporcionalita-trup normální délky, končetiny velmi krátké (mikromelie);
- brachycefalie, široce vystouplé čelo, nadočnicové oblouky a mandibula, vpáčený kořen [nosu](#)
- proximální segmenty **končetin** nejvíce postiženy (risomelie) – nepoměr délky bérce ke stehnu, předloktí k paži;
- **ruce** krátké, široké, prsty stejné délky i tvaru (mikrodaktylie), ruka podobná „trojzubci“ (nemožnost přitáhnout 4. prst ke 3. při natažení);
- na horních končetinách flexní kontraktura loktů, často s dislokací hlavičky radia;
- úhlové deformity dolních končetin (především genua vara);
- hyperlordóza bederní [páteře](#) (stenóza páteřního kanálu, předchází thorakolumbální hyperkyfóza),
- normální, často nadprůměrný **intelekt**;
- **svalstvo** vyvinuto normálně, měkké tkáně končetin složeny v záhyby, vnitřní orgány normálně vyvinuty;

Huntingtonova choroba

- Neurodegenerativní onemocnění-progresivní motorické, kognitivní, psychiatrické projevy
- Průměrný nástup mezi 35-44 rokem, medián přežití 15-18 let po nástupu
- Diagnóza se opírá o pozitivní rodinnou anamnézu, charakteristické klinické projevy a DNA detekce amplifikace 36 a více CAG repetitivních trinukleotidů v HTT (gen huntingtin 4p16.3).

Huntingtonova choroba

- Léčba projevů: neexistuje, pouze symptomatická neuroleptika, antiparkinsonika při hypokineze a rigiditě; psychotropní léky nebo některé druhy antiepileptik pro psychiatrické poruchy (deprese, psychotické příznaky, výbuchy agrese); kyselina valproová pro myoklonické hyperkineze. Podpůrná péče s důrazem na ošetrovatelskou péči, péče o příjem potravy, péče ve speciálních zařízeních, a zajištění státních příspěvků.

HD- testování

- ✓ **diagnostické testování**
- ✓ **testování osob v riziku**
- ✓ **Prenatální diagnostika**

- **Prediktivní testování u asymptomatických dospělých v 50% riziku, je možné, ale vyžaduje pečlivé zvážení (protokolární postup-mezinárodně unifikovaný) Rizikové osoby mladší 18 let se netestují !**
- **Prenatální diagnostika je možná u těhotenství, kde rodič je již prediktivně testován.**
- **Preimplantační diagnostika může být provedena za použití vazebné analýzy - genetický stav ohroženého rodiče není odhalen.
Rodiny dostávají kontakt na místní svépomocné skupiny podpory HD pro získávání vzdělávacích materiálů a psychologické podpory.**

Polycystosa ledvin- adultní typ

ADPKD

- PKD1 -16q13- 85%, PKD2- 4q21-15%
- subjektivní obtíže většinou v dospělosti
- projevy mohou být již v dětském věku

- **DNA diagnostika- vazebná analýza, mutační analýza**

ADPKD-příznaky

Ledviny:

- větší vícečetné cysty v ledvinách
- zvětšení ledvin (většinou menšího či středního rozsahu)
- infekce močových cest, ledvinných cyst, zánět ledvin
- bílkovina v moči, krev v moči
- zvýšený krevní tlak
- Chronické selhání ledvin (u dětí velmi vzácně a postihuje většinou až dospělé pacienty v průměru ve věku 50-60 let).

postižení i jiných orgánů:

- játra, slezina, slinivka břišní, vaječníky (ve všech orgánech se mohou objevit cysty)
- srdce (vady srdečních chlopní, následky zvýšeného krevního tlaku)
- mozkové tepny (tvorba výdutí = aneuryzmat).

Onemocnění s pozdním nástupem

Příklady

- Huntingtonova chorea
- Polycystické onemocnění ledvin-adultní
- Hereditární nádorové dispozice

- U nemocí, které se začínají projevovat v pozdějším věku mohou lidé zemřít dříve ze zcela jiného důvodu a toto onemocnění se u nich do té doby nerozvine. Přesto rodiče toto onemocnění mohou dále předat svým dětem.

Prediktivní testování

- Predikce rizika, kterému nelze zabránit
 - zdravotní, psychologické, sociální dopady

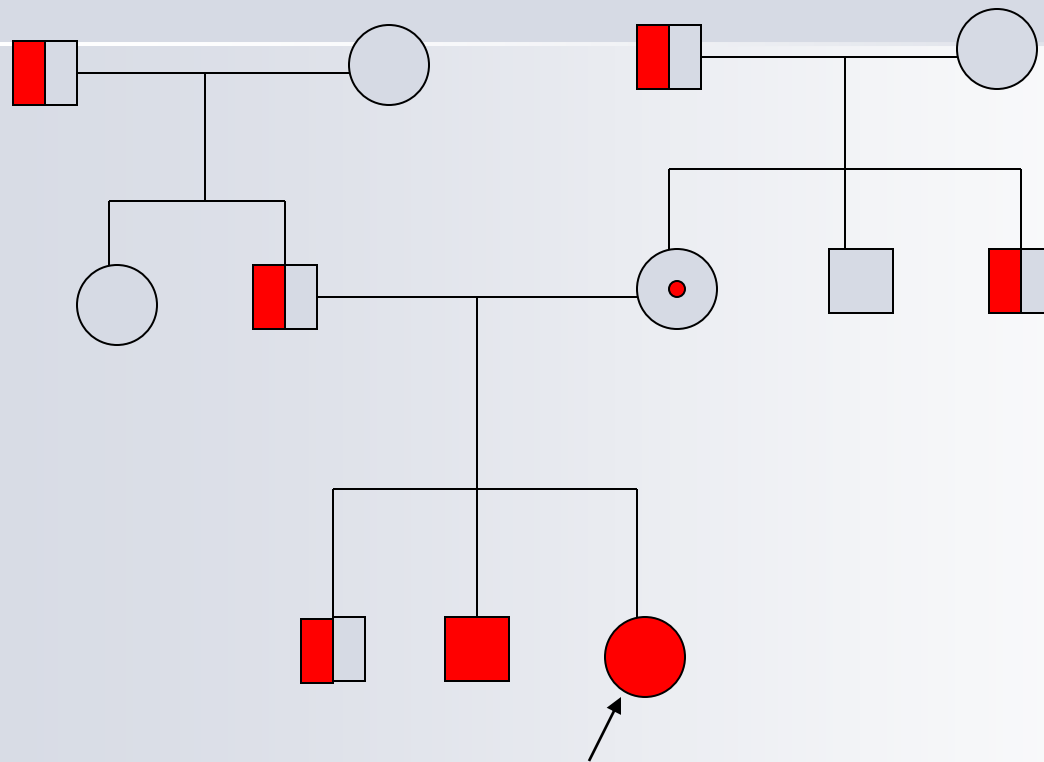
Genetická konzultace

- Zásadní význam
 - ✓ Informovaný souhlas
 - ✓ Od 18 let
 - ✓ Právo vědět x nevědět
 - ✓ Dostatek informací, dostatek času, psychologická podpora
 - ✓ Možnost kdykoliv od testu odstoupit, nebo nerozkrýt výsledek
 - ✓ Ochrana výsledků genetického vyšetření
 - ✓ Možnost diskriminace
 - ✓ Prenatální diagnostika

Autosomálně Recesivní

- **Recesivní alela je na autosomu**
- **Riziko pro sourozence 25%**
- **Horizontální typ dědičnosti**
- **Poměr pohlaví 1:1**
- **Postižení se objeví pouze u homozygotů a složených heterozygotů**
- **Častější u příbuzenských vztahů**

Rodokmen-AR dědičnost



AR - příklady

- **Cystická fibrosa**
- **Fenylketonurie**
- **CAH(adrenogenitální syndrom)**
- **Spinální muskulární atrofie**
- **velká část dědičných poruch metabolismu**
- **nejčastější typ dědičnosti u vrozené hluchoty**

Cystická fibrosa

- **AR, lokalizace 7q31.1**
- **Jedna z nejčastějších vážných dědičných nemocí u bělochů**
- **Frekvence nemocných v ČR 1/2500**
- **Frekvence přenašečů 1/25**
- **Gen CFTR zmapován v r. 1989**
- **1800 mutací**

CF výskyt- etnické skupiny

<u>Skupina</u>	<u>výskyt</u>	<u>nosičství</u>
Běloši	1/3000	1/25
Hispanci	1/9000	1/46
Afroameričané	1/15 300	1/60
Asijští Američané	1/32 100	1/90

Nejčastější mutace CFTR genu

F508del	68,8 %	ex.10
CFTRdele2,3(21kb)	4,64%	ex.2,3
G551D	4,03%	ex.11
N1303K	3,02%	ex.21
G542X	2,22%	ex.11
1898+1GtoA	2,04%	intron
2143delT	1,11%	ex.12
R347P	0,74%	ex.7
W1282X	0,55%	ex.20
E92X	0,37%	ex.4
R1162X	0,37%	ex.19

CF-klinické projevy

Mohou být typické a atypické, pravděpodobně v závislosti na funkci CFTR genu

- **Atypický UZ obraz břicha plodu prenatalně**
- **Mekoniový ileus**
- **Opakované komplikované infekce dýchacích cest**
- **Neprospívání, průjemovitá stolice s nestrávenými zbytky potravy, hepatopatie, insuficience pankreatu**
- **Zvýšená hladina Cl v potu**

CF-terapie

- Snaha o zlepšení funkcí dýchacích, gastrointestinálních a pankreatických
- Prevenence a léčba opakovaných infekcí
- Fyzikální terapie a mukosekretolytická léčba
- Dieta ,enzymy, vitamíny

CF- indikační skupiny

- **CF** – podezření na cystickou fibrosu, CF v rodě
- **Infertilita** – opakované aborty, sterilita, neúspěšné IVF cykly
- Vyšetření **dárců gamet**
- **PS** -vyšetření příbuzných partnerů
- Jiná **zátěž** v rodě

Cystická fibrosa

- Od r. 2009-novorozenecký screening !

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)

CAH-AGS

- **AR, lokalizace 6p**
- **Výskyt 1/8-9000, přenašeči 1/40**
- **Více než 8 typů, nejčastější deficit 21-hydroxylasy steroidů**
- **Nedostatečná sekrece glukokortikoidů, mineralokortikoidů**
- **nadprodukce testosteronu**

CAH- AGS

- Šokový stav, rozvrat metabolismu iontů
- Pubertas praecox
- VVV- virilizace genitálu plodu ženského pohlaví
- Terapie- substituční léčba
- Diagnostika-biochemická, endokrinologická a molekulárně genetická

Fenylketonurie

- **AR, lokalizace 12q24.1**
- **Nemocní 1/8-9000, přenašeči 1/39**
- **Porucha metabolismu Phe a Tyr**
- **Novorozenecký screening**
- **Molekulárně genetická diagnostika**
- **Léčba-eliminační dietou-bez terapie PMR**
- **Léčba v graviditě-bez léčby riziko VVV plodu-CNS**

Spinální muskulární atrofie

- **AR, lokalizace 5q12.2-13.3, SMN1 gen**
- **hypotonie, svalová atrofie**
- **Typ I-infantilní-maligní, typII-intermediární-maligní,typ III- adultní-Kugelberg-Wellander-benigní**
- **Typ I- úmrtí do 2 let, typ II- úmrtí v dětství, většinou sekundárně na respirační infekci**

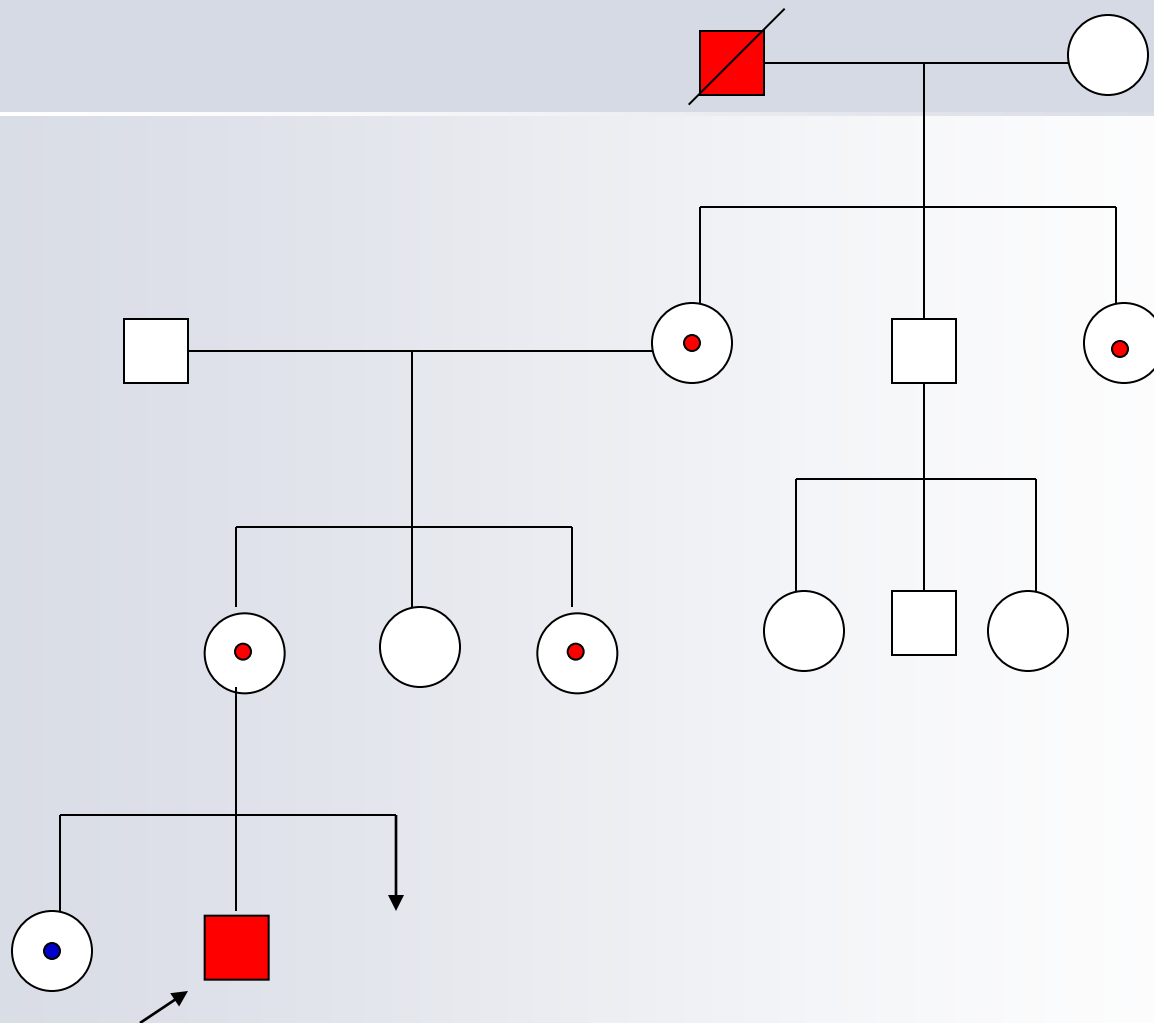
Příbuzenské páry

- Zvýšené riziko především AR dědičných onemocnění
- Genealogické vyšetření
- Event. DNA základní analýza-CF, CAH, PKU
- Zátěžové testy se již neprovádějí

X - Recesivní

- **Recesivní alela leží na chrom. X**
- **Postižení- u mužů, jeho synové jsou zdraví, dcery přenašečky**
- **Žena přenašečka- synové 50% riziko výskytu, dcery 50% riziko přenašečství**
- **Vzácně výskyt u žen: dcera nemocného muže a ženy přenašečky, ženy s karyotypem 45,X , 46,XY-female**

Rodokmen- XR dědičnost



XR - příklady

- **Hemofilie A a B**
- **Duchenneova / Beckerova svalová dystrofie**
- **některé typy metabolických poruch**
- **některé typy hluchoty**

Hemofilie

- **Hemofilie A, lok.Xq28, deficit faktosu VIII-80%**
- **Hemofilie B, lok.Xq27, deficit faktoru IX-20%**
- **Výskyt 1/5000 mužů**
- **krvácivé projevy, těžká hemofilie pod 1%**
- **Komplikace: krvácení do svalů, hemartrosis, intrakraniální krvácení, nepříznivé účinky substituční terapie, infekce**
- **Léčba-substituční**
- **Molekulárně genetické vyšetření**
- **Vyhledávání žen –přenašeček**
- **Prenatální diagnostika-zábrana komplikací po porodu**

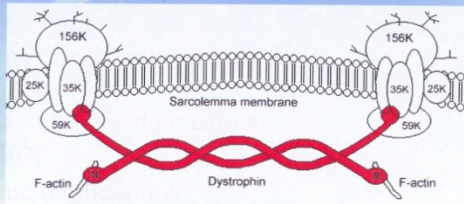
DMD/BMD

- **XR, lokalizace Xp21**
- **Incidence u chlapců 1/3-6000**
- **Dystrofinopathie-chybění proteinu dystrofin ve svalových buňkách**
- **DMD-Duchenneova muskulární dystrofie- progresivní dystrofie, úmrtí kolem 20 roku věku**
- **BMD-Beckerova muskulární dystrofie-pomalá progrese**

Duchenn/Becker muscular dystrophy



- Dystrophin protein forms part of muscle structure (molecular glue)



- Helps stabilize membrane during muscle contraction and relaxation

Innovative screening solutions for human genetic analysis

cytoCELL
TECHNOLOGIES



DMD Mutations

- Mutations of the gene fall in to three categories:
 - Deletions of one or more exons
65%
 - Small mutations *within* exons
30%
 - Intragenic duplications
5%
- So, exon screening will pick up 65% of DMD Mutations

Innovative screening solutions for human genetic analysis

cytoCELL
TECHNOLOGIES

DMD/BMD

- **Molekulárně genetické vyšetření**
- **Vyhledávání žen přenašeček-nepřímá DNA diagnostika, neurologie, UZ svalů, EMG, biochemie(JT,CK), svalová biopsie- imunohistochemické vyšetření, FISH,MLPA**
- **Prenatální diagnostika**

X - Dominantní

- **dominantní alela je vázána na X chromosomu**
- **vzácný výskyt**
- **nikdy není přenos z otce na syna**

- **Incontinentia pigmenti** (delece genu NEMO, postihuje-kůži, vlasy, zuby, CNS, oči, páteř)
- **Vitamin D resistantní rachitis**
- **Rettův syndrom**

Syndrom fragilního X

- **X- vázané onemocnění, lokalizace Xq27.3, FMR1gen**
- **1/1000 mužů, postižení jsou muži i ženy**
- **Častá příčina PMR u mužů po M.Down**
- **Dif.dg u psychomotorické retardace**
- **Kraniofaciální dysmorfie, makrocefalie, makroorchidismus**
- **Amplifikační mutace >200 opakování CGG tripletu, premutace 55-220, plná mutace přes oogenesisu**
- **Dg. –DNA, cytogenetické vyšetření se již neprovádí**

Mitochondriální dědičnost

- **Mitochondrie- semiautonomní organely eukaryotních buněk**
- **mitochondriální DNA-37 strukturních genů**
- **1/3 genů -podjednotky OXPHOS, respirační řetězec produkující ATP**
- **Frekvence mutací u mitochondrií 10-20x vyšší než v jaderné DNA**
- **mtDNA je nositelem mimojaderné dědičnosti**

Mitochondrální dědičnost

- Maternální

Mutace v mtDNA předává matka všem svým dětem(bez rozdílu pohlaví).

Otec ,pokud nese mutaci v mtDNA,ji nepřenáší do další generace

Při přenosu mutace v mtDNA nedochází k přesné segregaci jako u jaderné DNA.mtDNA se replikuje během buněčného dělení a náhodně se rozděluje do nově tvořených mitochondrií v dceřiných buňkách.

Přítomnost více než jednoho typu mtDNA v buňkách jedince se nazývá **heteroplazmie**

Mitochondriální onemocnění

- způsobené poruchou funkce mitochondrií, a to jak vrozené, tak i získané.
- Vrozené- způsobené mutacemi v genech v jaderné DNA (nDNA) či v mitochondriální DNA (mtDNA)
- Získané- poruchy mitochondrií mohou být výsledkem infekce, užívání léků či vlivem negativních podmínek prostředí
- poruchy v mitochondriálním metabolismu- zejména poruchy oxidativní fosforylace
- Mutace v mtDNA mají obvykle za následek problémy s buněčným dýcháním a ovlivňují hlavně tyto procesy
 1. dýchací řetězec;
 2. ATP syntáza, umožňující syntézu ATP;
 3. pyruvátdehydrogenáza, enzym rozkládající pyruvát;
 4. Krebsův cyklus;

Příklady mitochondriálních onemocnění

- Leberova dědičná optická neuropatie(LHON)
- Mitochondriální encephalopathie,laktátová acidóza a iktu podobné příhody(MELAS)
- Leighův sy(subakutní nekrotizující encephalomyopatie)
- Neurogenní svalová ochablost s ataxií a retinitis pigmentóza (NARP)
- Myoklonická epilepsie s „potrhanými“svalovými vlákny(MERRF)

Příznaky mitochondriálních onemocnění-obecně

- degenerativní onemocnění mozku, srdeční svaloviny i kosterních svalů- encefalomyopatie.
- nespecifické příznaky neurologického rázu- křeče, únava a poškození svalů, poruchy zraku (konkrétně buď okohybných svalů či zrakového nervu), mozková mrtvice, demence a poruchy pohybu (ataxie).
- poruchy se mohou vyskytnout také v oblasti ledvinových glomerulů, jater, slinivky břišní, vnitřního ucha, případně srdce (kardiomyopatie),
- někdy může být příznakem i šedý zákal nebo diabetes mellitus, častá je laktátová acidóza (nadměrné množství laktátu v těle) a podobně

Souhrn

Podmínky DNA diagnostiky

- **Přesná klinická diagnosa – především při užití nepřímé diagnostiky**
- **Protokolární postupy – diagnostická kritéria**
- **Informovaný souhlas pacienta**
- **Genetické poradenství – etické aspekty**
- **Spolupráce genetické poradny a klinického pracoviště**

Molekulárně genetická vyšetření

- **detekce mutací**
- **vyhledávání asymptomatických přenašečů**
- **vyhledávání přenašeček X-váz.onem.**
- **identifikace jedinců – paternita**
- **testování predispozice k onemocnění s pozdním nástupem příznaků**
- **prenatální diagnostika, PGD**
- **onkogenetika-diagnostika, prediktivní testování**

DNA diagnostika

- **Přímá – může potvrdit nebo vyloučit klinickou diagnosu, detekuje mutaci**
- **Nepřímá – segregační – nepotvrdí diagnosu, musí se zakládat na přesné klinické diagnose, určí segregaci patologické alely v rodině**

Choroby s jednou příčinnou mutací

- **Huntingtonova chorea**
 - **Myotonická dystrofie**
 - **Syndrom fragilního X chromosomu**
-
- **Přímá DNA analýza potvrdí nebo vyloučí onemocnění**
 - **pozor - diff. dg. - vyloučení jedné choroby může znamenat nemoc jinou (MD I . MD II)**

Onemocnění s obtížnou DNA analýzou

- **Velké geny**
- **Privátní- unikátní mutace v každé rodině**
- **Více zodpovědných genů**

(AD polycystosa ledvin, NF I a II, Marfanův syndrom, BRCA I a II,)

Asociované problémy

- **Presymptomatické testování**
- **Prenatální diagnostika**
- **Možnost diskriminace**
- **Ochrana výsledků genetického vyšetření**
- **Výsledek by nikdy neměla dostat třetí osoba bez souhlasu vyšetřovaného**

Prenatální diagnostika monogenních onemocnění

- **DNA diagnostika – cíleně**
- **Rodina vyšetřena před
plánovanou graviditou**

Databáze DNA laboraotří v ČR

- **www.slg.cz**
- **ORPHANET**
- **EDDNAL**
- **GENETETS**
- **OMIM**

Monogenní vs multifaktoriální dědičnost

Monogenní choroby

- V časném věku
- Bez ohledu na prostředí
- Někdy ovlivněny pohlavím
- Penetrance vysoká
- Frekvence nízká

Multifaktoriální choroby

- Kombinace genet.faktorů a prostředí
- Postupný rozvoj
- Pozdější věk
- Penetrance nekompletní
- Frekvence vysoká

Multifaktoriální dědičnost

- Genetická výbava+zevní vlivy- práh-nemoc
- Riziko- odvozené z populačního výskytu jednotlivých onemocnění či vad
- Riziko opakování dále závisí na závažnosti postižení, počtu postižených v rodině, pohlaví postižených ...

Charakteristické vlastnosti multifaktoriální (komplexní) dědičnosti

- Onemocnění s multifaktoriální (komplexní) dědičností nejsou monogenní choroby a nevyznačují se mendelovskými typy dědičnosti.
- Onemocnění vykazují familiární agregaci, protože příbuzní postiženého jedince pravděpodobněji než nepříbuzné osoby nesou k onemocnění predisponující alely sdílené s postiženým.

- Manifestace poruchy (vady) je závislá na přítomnosti nejméně 2-3 nealelických mutovaných genů v genomu, které rozhodují o predispozici k určitým faktorům zevního prostředí.
- Nemoc je častější mezi blízkými příbuznými a u vzdálenějších příbuzných se stává méně častou
- Ke zjišťování podílu genetických faktorů na fenotypu slouží např. studium dvojčat. Je-li znak podmíněn převážně genetickými faktory, pak MZ dvojčata budou ve znaku vysoce konkordantní.

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

Příklady

- Rozštěpy neurální trubice
- Rozštěpy rtu a patra
- Srdeční vady
- Pylorostenóza
- Vrozená luxace kyčlí
- Hypospadie
- Diabetes mellitus
- epilepsie

Rozštěpy neurální trubice

- Multifaktorálně dědičná vývojová vada (riziko pro příbuzní I.st. asi 2 - 4%)
- BCH screening – AFP v séru matky v 16.t.g. – zvýšená hodnota!!!
- Prenat. Dg. UZ vyšetřením
- Zvýšená hladina AFP v plodové vodě
- Primární prevence – kyselina listová – cca 0,8 mg denně 3-6 měsíců před početím a do konce 12.t.g.
- Populační riziko závisí na stavu výživy obyvatel

Rozštěpy rtu a patra

- Populační frekvence CL 1/500-1/1000
- Většinou multifaktoriálně dědičná vada
- U chromosom. trisomií (+13,+18)
- Syndromy asociované s CL/CP/CLP
- (van der Woude sy, EEC sy, Pierre Robin sequence...)
- Prenatální dg. UZ vyšetřením není zcela spolehlivá
- Prevence – kyselina listová

Vrozené srdeční vady

- 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...)

UZ-prenatální kardiologie-21.t.g.

- **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)**

Vrozená pylorostenosa

- Vrozené zúžení vrátníku (pylorus), zbytnění hladkého svalstva vrátníku a celého žaludku
- Častá VVV dětského věku
- Postihuje chlapce v poměru 1:150 a je u nich 5x častěji než u dívek, nejčastěji je u prvorozených chlapců

Vrozená luxace kyčelního kloubu

- Mezi postiženými převažují dívky
- Nejde o klasické vykloubení, ale o narušení vývoje kloubů
- Příčina vzniku není jednoznačně známá
- Patří k nejčastějším VVV