

**Indikace
k cytogenetickému
vyšetření**

**Vrozené
Chromosomové
Aberace**

LF MU 2020

Chromosomové aberace (CHA)

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

Frekvence vrozených chromosomových aberací (VCA)

- Živě narození 0,56 - 0,7%
 - Balancované 1/3
 - Nebalancované 2/3
-
- Spontánně potracené plody 50%
 - Mrtvorozené děti 11,1%
 - Novorozenci s vývoj. vadou 15%
 - Nedonošení 2,5%

Selekce anomálií – riziko spontánního abortu

- Plod s normálním karyotypem 10-15%
- Plod s VCA 93%
- Downův syndrom 75%
- Edwardsův, Patauův syndrom 95%
- Turner syndrom až 99%
- VCA strukturní balancované 16%
- VCA strukturní nebalancované 86%

Typy vrozených chromosomových aberací

- Numerické
- **Strukturní**

- Balancované
- **Nebalancované**

- Autosomů
- **Gonosomů**

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 tísni, v graviditě
- vyšetření v metafázi i interfázi
- MLPA, CGH, array CGH - genetické čipy

Molekulárně cytogenetická vyšetření

- 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

Rozlišení metody

metoda	rozlišení
karyotyp, G-pruhy	10 Mb
FISH	+/-10 kb - 100 kb
MLPA	10kb - 100 kb
array-CGH	100 kb

Indikace k postnatálnímu stanovení karyotypu

1. typický fenotyp (podezření na Downův syndrom...)
2. novorozenec s vrozenou vývojovou vadou (vadami)
3. neprospívající novorozenec/kojenec (+/-)
4. psychomotorická retardace (+/-atypická vizáž)
5. mentální retardace, atypický vývoj, poruchy chování...
6. anomálie genitálu
7. porucha pohlavního vývoje
8. porucha pohlavní identity
9. sterilní a infertilní páry
10. VCA v rodině – vyšetření příbuzných
11. dárci gamet – preventivní vyšetření

**Odběry pondělí, úterý, čtvrtek, pátek, vždy po objednání termínu
(pozor – ATB, imunodeficit, transfuze plné krve...)**

Indikace k vyšetření získaných chromosomových aberací

- práce v rizikovém prostředí – preventivní vyšetření v některých profesích (např. zdravotnictví - onkologie)
- chemoth, radioth, imunosupresivní th, případně jiná dlouhodobě podávaná th. – především před plánováním rodičovství
- syndromy se zvýšenou instabilitou chromosomů (NBS, Fanconi anemie, Bloom sy...) – diagnostika a sledování nemocných případně nosičů
- Vitamínová terapie
- Odběry pondělí, úterý, středa - domluva termínu

Důvody k invazivnímu prenatálnímu vyšetření

- * **Positivní screening (kombinovaný, biochemický, integrovaný)**
- * **Patologický ultrazvukový nález u plodu - susp. vývojová vada / vady**
- * **Nosičství balancované chromosomové aberace obvykle u jednoho z rodičů**
- * **Chromosomová aberace v rodině- předchozí dítě apod.**
- * **??Vyšší věk rodičů?? – relativní indikace při současných možnostech screeninových vyšetření**
- * **Monogenně dědičné nemocnění v rodině (pokud je odebrán dostatek biologického materiálu vyšetřujeme i karyotyp plodu)**

Materiál pro cytogenetické vyšetření VCA

Prenatálně:

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

Preimplantační vyšetření:

- **buňky embrya den 3/den 5**

Postnatálně:

- **periferní krev + Heparin**
- **vzorky různých tkání**

(biopsie kožní, stěry bukální sliznice..)

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

Morbus Down, 47,XX(XY), +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 screening)**
- **NT-nuchální translucence, přítomnost nosní kosti (NB), vrozená srdeční vada (VCC), diskrepance délky stehenní kosti plodu a biparietálního rozměru (FL/BPP), další vývojové vady**
- **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

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

Downův syndrom

- **Preimplantační genetická diagnostika aneuploidií – po IVF**
- **Vyšetření v těhotenství**
- **Prenatální screening – BCH, UZ, neinvazivní prenatální testování**
- **NIPT – neinvazivní testování volné fetální DNA v plasmě matky**
- **Prenatální diagnostika – invazivní**
- **Vyšetření rodiny a komplexní péče o rodinu a dítě s Downovým syndromem**

Péče o dítě s Downovým syndromem

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

Svépomocné skupiny a 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**

Syndrom Edwards, 47,XX(XY),+ 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 syndrom

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

Syndrom Patau, 47,XX(XY),+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**

Patau syndrom

- **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

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
- **prenatálně** - hydrops foetus, hygroma coli
- **postnatálně** - lymfedém nártů a bérců, pterygium coli, VCC - koarktace aorty, malý vzrůst (léčba STH), další VVV, hypogonitalismus, 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, 47,XXY

- **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**
- **hypogonitalismus**
- **aspermie, sterilita**
- **ženské rozložení tuků**
- **gynekomastie**
- **chabé ochlupení**

Další aberace gonosomů

- **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

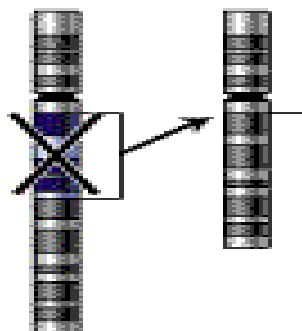
- Syndrom gonadální dysgenese - hypoplastická děloha a vagina většinou přítomny + dysgenetické gonády, amenorhea, ale po hormonální substituci mohou menstruovat! KARYOTYP!
- fenotyp normální ženský
- CAVE - malignita gonád (dříve-před 20 rokem)
- Syndrom testikulární feminizace - většinou slepě zakončená 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)

Strukturní chromosomové aberace

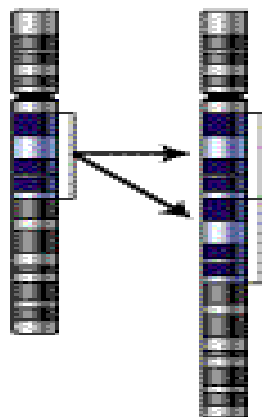
- chybění či přebývání části genetického materiálu kteréhokoli chromosomu, atypická struktura – vedle sebe se dostanou části genetického materiálu, které tam za normálních okolností nepatří – poziční efekt
- částečné-parciální delece
- parciální trisomie
- inverze, inzerce, duplikace....
- **Mikrodeleční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

Types of mutation

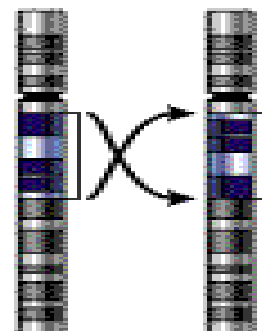
Deletion



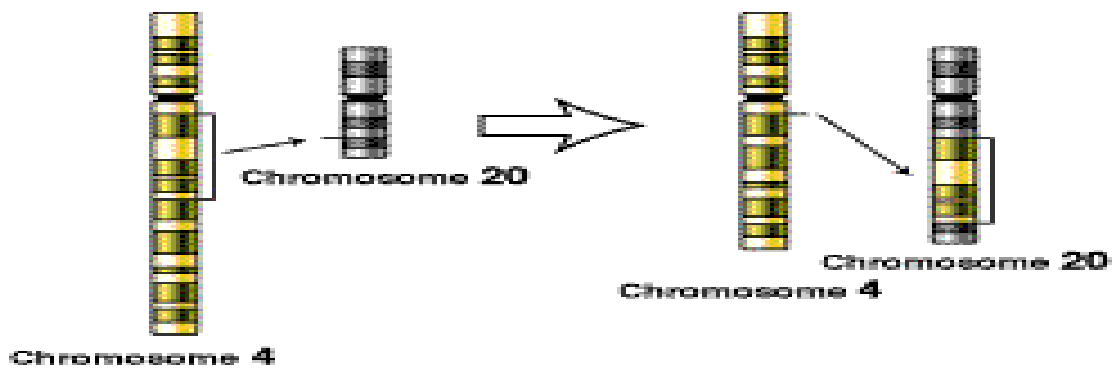
Duplication



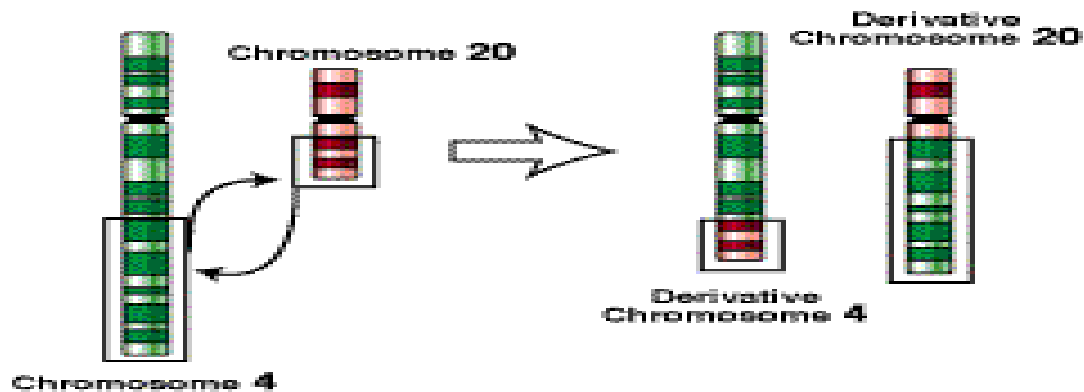
Inversion



Insertion



Translocation



Syndrom Wolf-Hirshorn, 46,XY(XX),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 kočičího křiku - Cri du chat

46,XX(XY),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...

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

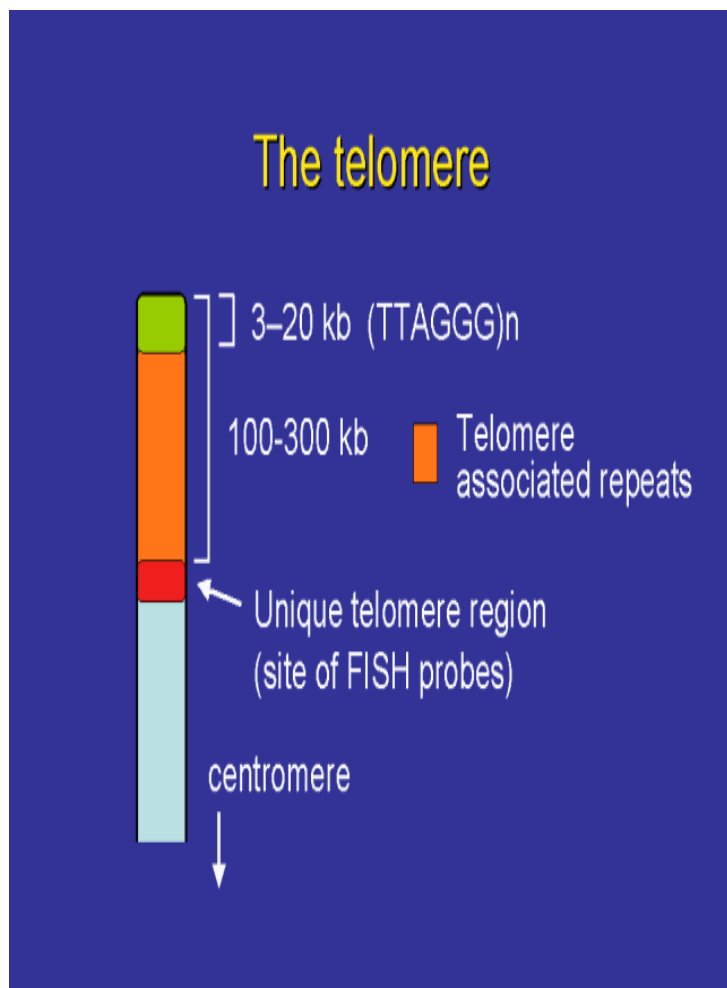
- Snížená aktivita plodu
 - Neprospívání kojenců
 - Hypotonie novorozenců
 - Obesita
 - Hyperfagie, neukojitelný hlad
 - Hypogenitalismus, hypogonadismus
 - PMR
 - Malá postava
 - Akromikrie
 - Hypopigmentace
 - Problémy s chováním

Angelman syndrom

- těžká PMR, epilepsie, záchvaty smíchu, těžce opožděn vývoj řeči
- atypické chování
- Stigmatizace

- Incidence 1 na 10 000 – 20 000
- 70% de novo maternální mikrodelece 15q11.2-q13
- 2% paternální uniparentální disomie 15q11.2-q13
- 2-3% defekt imprinting
- 25% mutace v genu UBE3A

Telomery



- 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, metoda MLPA, array-CGH

Klinický význam přestaveb telomer

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

Submikroskopické změny

- array-CGH (genetické čipy), NGS
- Detekce submikroskopických delecí a duplikací
- Detekce variant normy
- Interpretace nálezu !!!
- Potvrzení změny dvěma nezávislými laboratorními metodami
- Vyšetření rodičů event. dalších příbuzných pro potvrzení / vyloučení patologie, určení genetického rizika pro další příbuzné

Novorozenec s podezřením na vrozenou chromosomovou aberaci

- **Informace optimálně v přítomnosti obou rodičů, novorozence a ošetřujícího neonatologa**
- **Pokud je to možné vyžádat předem konzilium klinického genetika**
- **Vysvětlení důvodu genetického vyšetření dítěte**

(Proč doporučujeme stanovení karyotypu, informace o možném výsledku a o termínu, kdy bude výsledek k dispozici...)

Novorozenec s potvrzenou VCA

- Sdělení výsledku vyšetření v klidném prostředí, v přítomnosti obou rodičů a dítěte, optimálně klinickým genetikem a neonatologem současně
- Podání základních informací o chorobě a péči o dítě
- Domluva termínu kontrolního vyšetření, při kterém většinou doplňujeme vyšetření rodičů a další informace, plánujeme kontrolní genetická a další odborná vyšetření
- Kontakt na potřebné specialisty

Postup při genetickém vyšetření pacientů s podezřením na vrozenou chromosomovou aberaci

- **Po ověření (konfirmasi) výsledku u pacienta dvěma nezávislými metodami následuje:**
- **genetická konzultace**
- **vyšetření rodičů**
- **genetická prognóza**
- **vyšetření dalších příbuzných dle potřeby**
- **prenatální / preimplantační genetická dg.**

Genetické poradenství

Zákon 373/2011 Sb.

Genetické vyšetření lze nabízet nebo provést pacientovi pouze:

a) po podání informace o jeho účelu, povaze a dopadu na zdraví, včetně zdraví budoucích generací, a o rizicích neočekávaných nálezů pro pacienta a geneticky příbuzné osoby a

b) na základě jeho písemného souhlasu nebo písemného souhlasu zákonného zástupce pacienta.

V případě, že z výsledků genetického vyšetření vyplývá diagnostický závěr, podle něhož lze předpokládat dopad na zdraví pacienta, včetně budoucích generací, nebo na zdraví geneticky příbuzných osob, doporučí poskytovatel pacientovi a dotčené geneticky příbuzné osobě poskytnutí genetického poradenství lékařem se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika, a to před a po vyšetření.