

Postup při vyšetření pacienta v genetické poradně

Renata Gaillyová
2007

Lékařská genetika

- Pokud se ve starších medicínských knihách psalo, že genetická onemocnění představují minoritu, je dnes opak pravdou.
- Pouze minorita onemocnění nemá menší či větší genetické dispozice.

Oddělení lékařské genetiky

- Genetická poradna - ambulance
- Cytogenetické laboratoře
(postnatální, prenatální,
onkocytogenetická a molekulárně
cytogenetická)
- Laboratoř DNA/RNA diagnostiky

Historie

- J. G. Mendel - zakladatel vědního oboru
- 1865 - Mendelovy zákony
- 1915 založena eugenická společnost
- 1939-1945 II. světová válka -
Raseenhygiene
- 1948 - totalita - Lysenko - genetika
označena za buržoazní pavědu

Historie - svět

- 1944 - funkce DNA
- 1953 - struktura DNA
- 1957 - 46 chromosomů u člověka
- 1957 - léčba fenylketonurie
- 1959 - M. Down - 47, XX, +21
- 60. Léta - založeno několik genetických laboratoří
- 1965 - 100. výročí Mendelových zákonů - UNESCO

Historie - ČR

- 1967 - Společnost lékařské genetiky
- 1967 - Věstník MZ- genetiky - obor
- 1970 - normalizace - likvidace odborníků (Prof. Sekla, Prof. Brunecký...), popírána jedinečnost člověka, zatajovány skutečnosti o životním prostředí, útlum výuky
- postupný rozvoj oboru, síť genetických poraden, rozvoj laboratoří, výuka

Incidence vývojových vad a geneicky podmíněných chorob

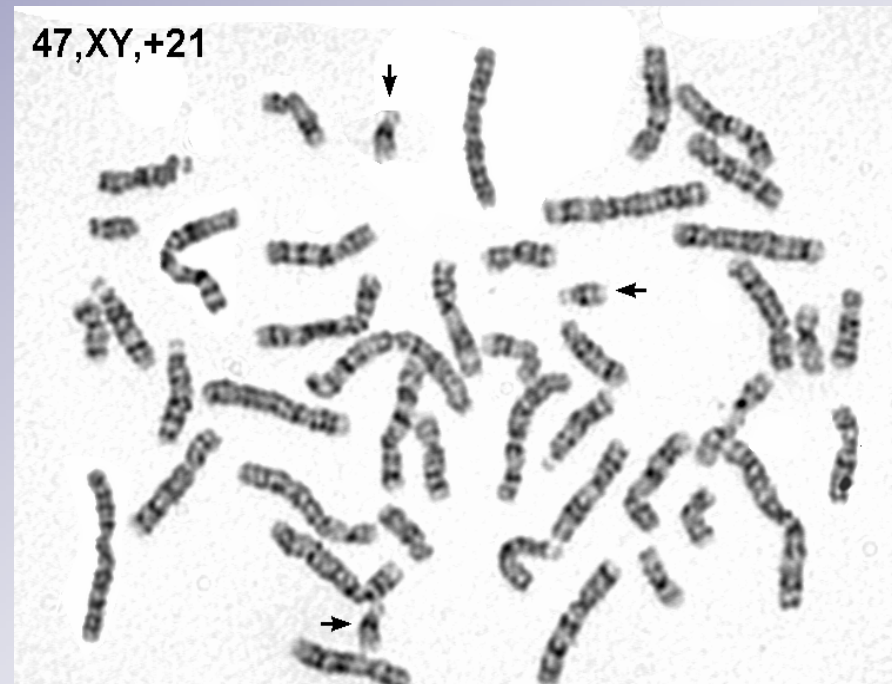
- Geneticky determinované poruchy jsou příčinou patologie u **3-5%** novorozenců.
- Až 80% samovolných potratů (15% z poznaných těhotenství) je podmíněno genetickou poruchou.
- Geneticky determinované poruchy se manifestují v průběhu celého života.

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)

Prevence v lékařské genetice

- Primární
- Sekundární



Primární genetická prevence

- Genetické poradenství
- Reprodukce v optimálním věku
- Prevence spontánních a indukovaných mutací
- Očkování proti zarděnkám, prevence dalších infekcí (toxoplasmosa..)
- Prekoncepční a perikoncepční péče
- Vitamínová prevence rozštěpových vad

Primární genetická prevence

- Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře nebo specialisty
- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Kontracepce
- Sterilizace
- Adopce
- Dárcovství gamet

Sekundární genetická prevence

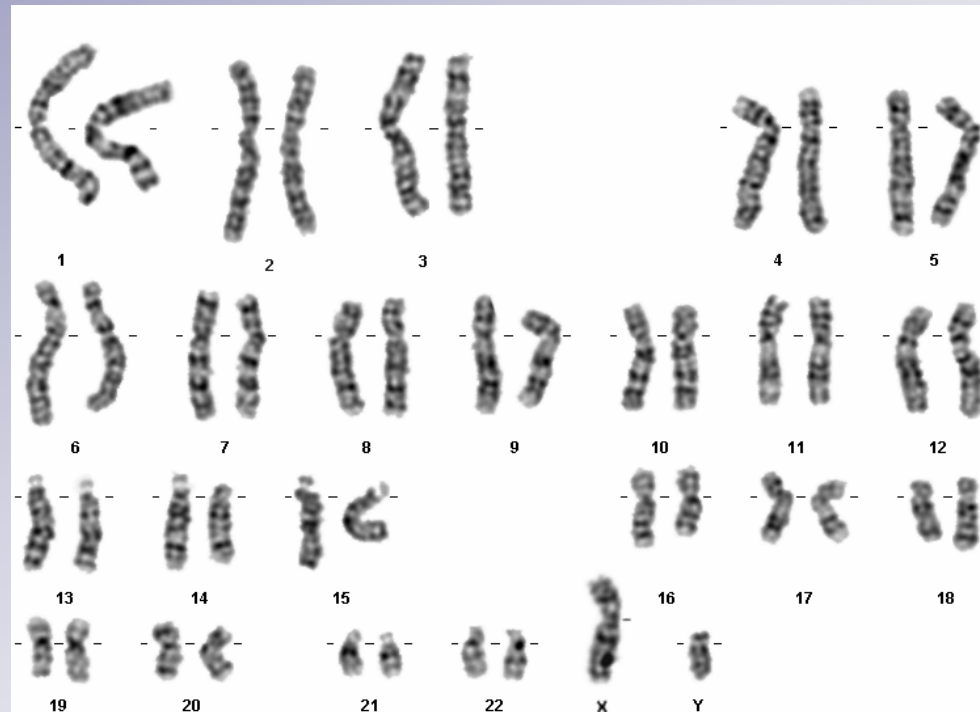
- Genetické poradenství
- Prenatální screening vrozených vad a chromosomových aberací
- Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika
- Preimplantační diagnostika
- Prenatální a perinatální management těhotenství ze zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí
- Prenatální terapie - pokud je možná

Sekundární genetická prevence

- Předčasné ukončení těhotenství
- Postnatální screening
- Presymptomatický screening
- Zábřana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- Postnatální péče a terapie
- Retrospektivní genetické poradenství

Lékařská genetika

- Lékařská genetika je široce interdisciplinární a bouřlivě se rozvíjející obor moderní preventivní medicíny.
- Medicína pro minulou, současnou i budoucí generaci.



Genetické poradenství

- **K**linická genetika se zabývá diagnostikou dědičných chorob a stará se o jejich medicínské, sociální a psychologické aspekty
- Zásadní nutností je přesná diagnóza
- **V**hodná péče směřuje nejen k pomoci postiženému, ale je směřována k dalším členům rodiny a to nejen současným, ale i budoucím

Základní úlohou genetického poradenství je poskytovat pacientům s geneticky podmíněným onemocněním, případně jejich příbuzným dostatek informací o charakteru tohoto stavu, o jeho dalším průběhu, možnostech léčby a především o výši rizika opakovaného výskytu u dalších členů rodu.

Cíl

Stanovit přesnou klinickou diagnosu a na jejím základě vyslovit pro danou rodinu genetickou prognosu se všemi důsledky

Pacienti genetické poradny

- Zemřelí, již nežijící členové rodin
- Dospělí
- Těhotné ženy
- Plody- budoucí děti
- Děti
- Partneři plánující rodičovství

Děti

- s vrozenými vývojovými vadami a jejich rodiny
- s podezřením či potvrzením dědičné choroby a jejich rodiny
- s podezřením nebo potvrzenou dědičnou poruchou metabolismu a jejich rodiny
- s podezřením na vrozenou chromosomální aberaci (atypická vizáž, vývojové vady, neprospívání, předčasný porod)

- děti s předčasnou
či opožděnou
pubertou
- děti s vývojovými
vadami genitálu
- děti pro náhradní
rodinnou péči (z
kojeneckého
ústavu)

Děti a dospělí pacienti

- s psychomotorickou retardací
- s malým nebo nadměrným růstem
- rodiny s výskytem onkologického onemocnění u dítěte nebo při opakovaném výskytu onkologického onemocnění v rodině

Dospělí pacienti

- příbuzenské páry
- osoby dlouhodobě exponované škodlivinám zevního prostředí
- transsexuálové
- partneři léčení pro neplodnost a partneři s opakovanými spontánními potraty
- dárci spermií a dárkyně vajíček

Těhotné ženy

- s pozitivní rodinnou anamnézou (neplodnost, opakované potraty, dědičná onemocnění, vývojové vady)
- s nepříznivou anamnézou v těhotenství (dlouhodobé onemocnění, léky v těhotenství, akutní onemocnění v počátku těhotenství - teploty, léky, rtg vyšetření, CT, očkování, návykové látky...)

Těhotné ženy

- s patologickým nálezem v biochemickém screeningu
- s patologickým UZ nálezem u plodu- vývojová vada u plodu
- starší 35 let (event. součet věku rodičů 70 a více let)

Nejčastěji o genetickou konzultaci žádá

- gynekolog
- pediatr,
neonatolog
- endokrinolog
- neurolog
- kardiolog

Genetická konzultace

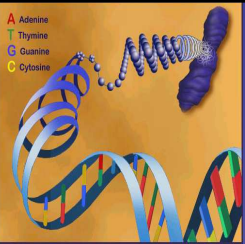
Shormáždění informací

- **O**sobní anamnesa
- **R**odinná anamnesa
- **G**enealogické vyšetření,
sestavení minimálně
třígeneračního rodokmenu
- **E**tnické informace
- **K**onsanguinita
- **N**onpaternita

Genetická konzultace

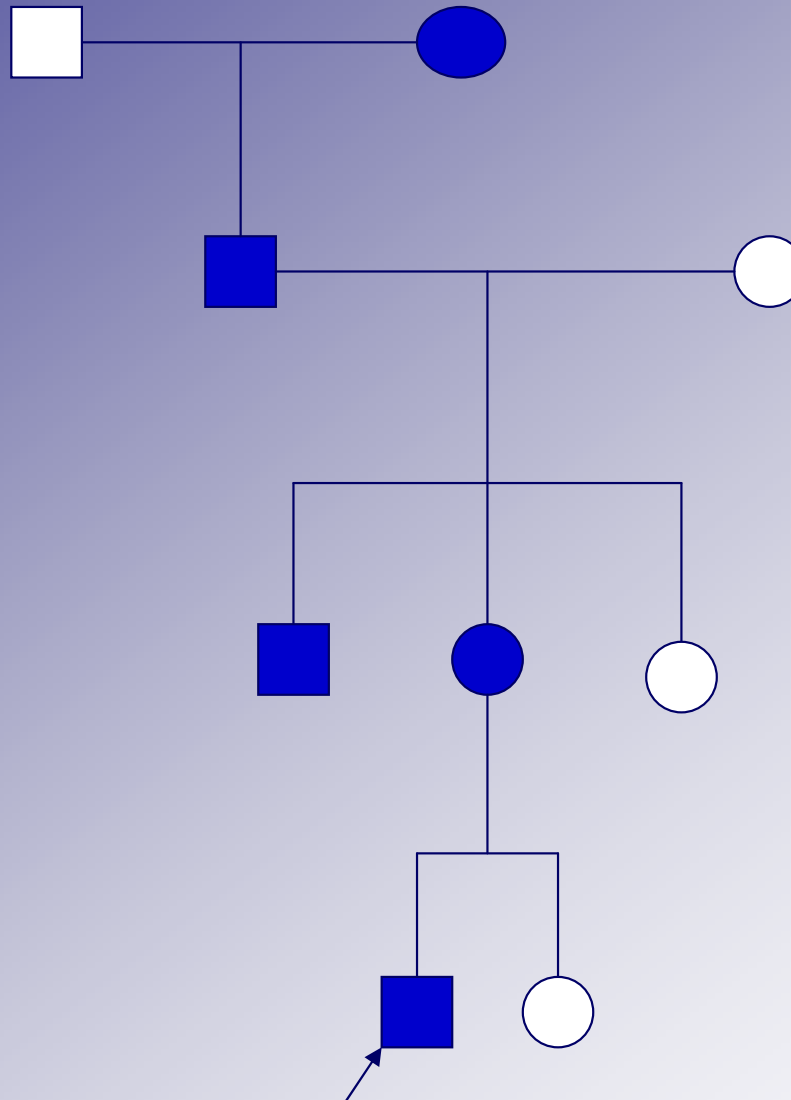
- **prospektivní**
(prevence
1. výskytu)

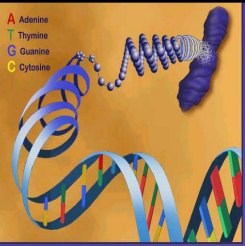
- **retrospektivní**
(patologický
stav se již
v rodě vyskytl)



Rodokmen

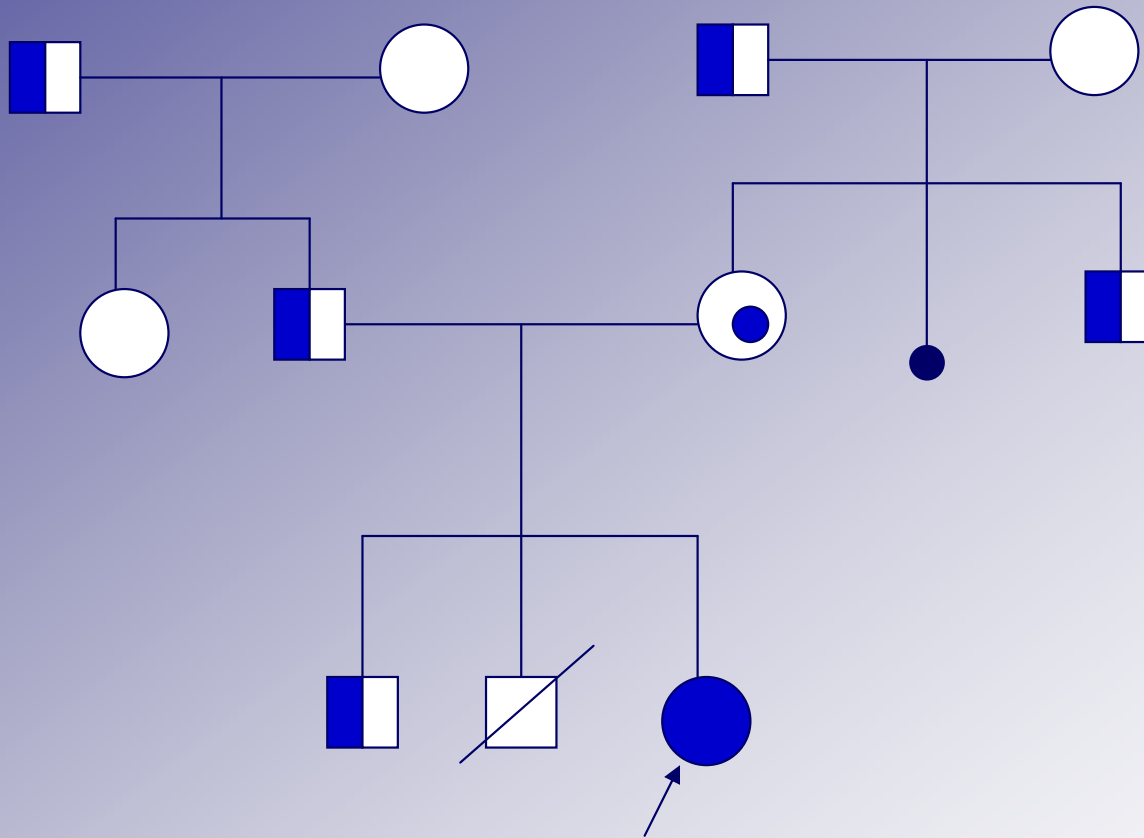
Autosomálně dominantní dědičnost





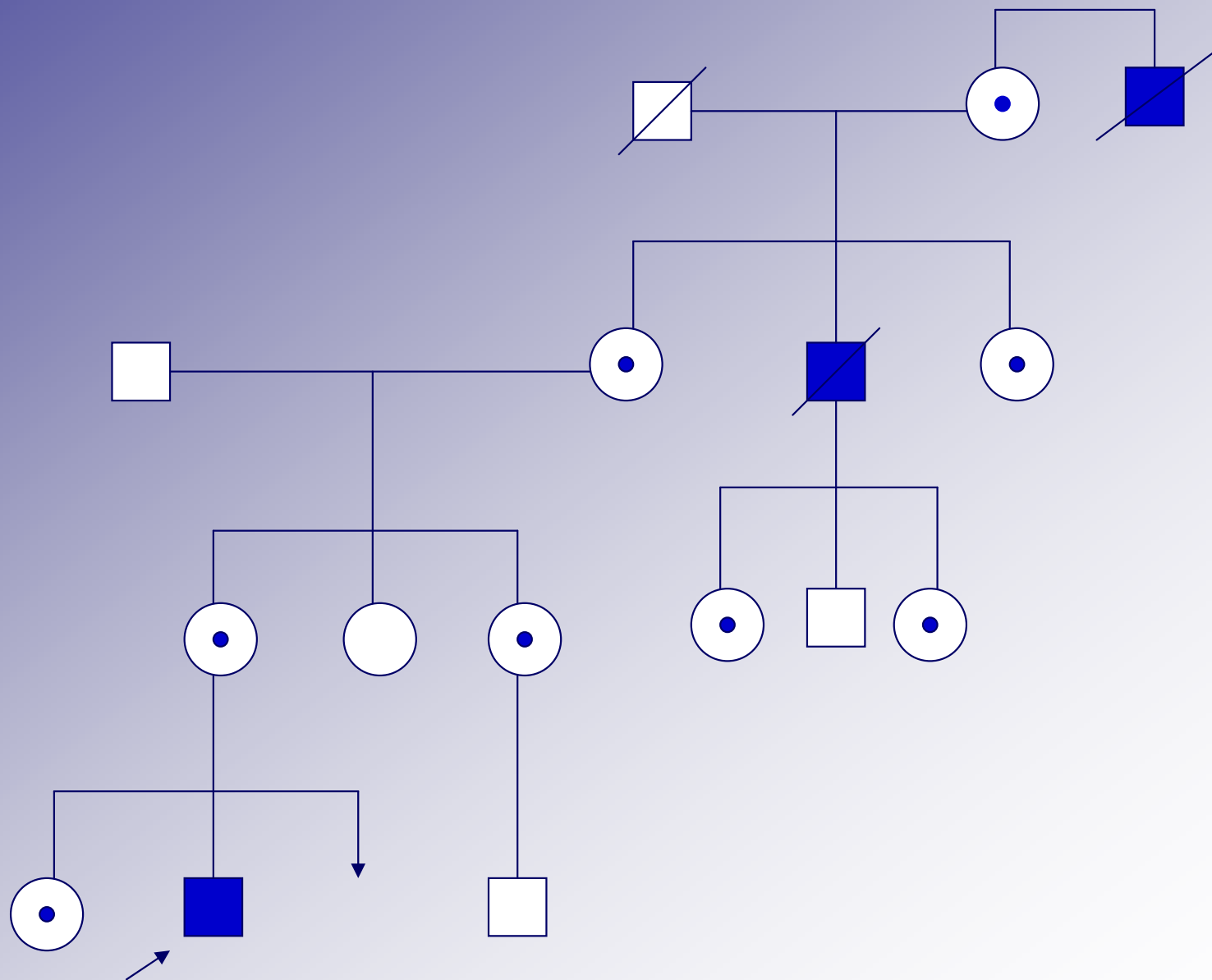
Rodokmen

Autosomálně recesivní dědičnost

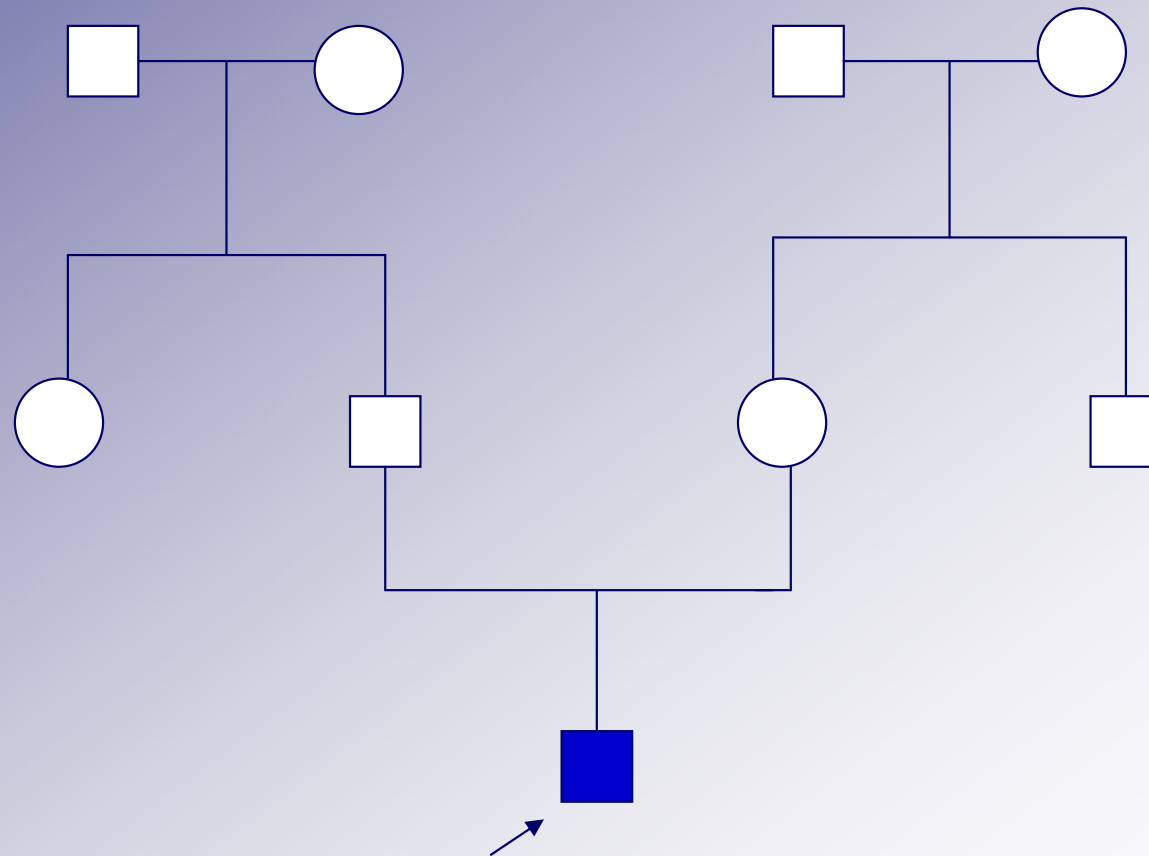


Rodokmen

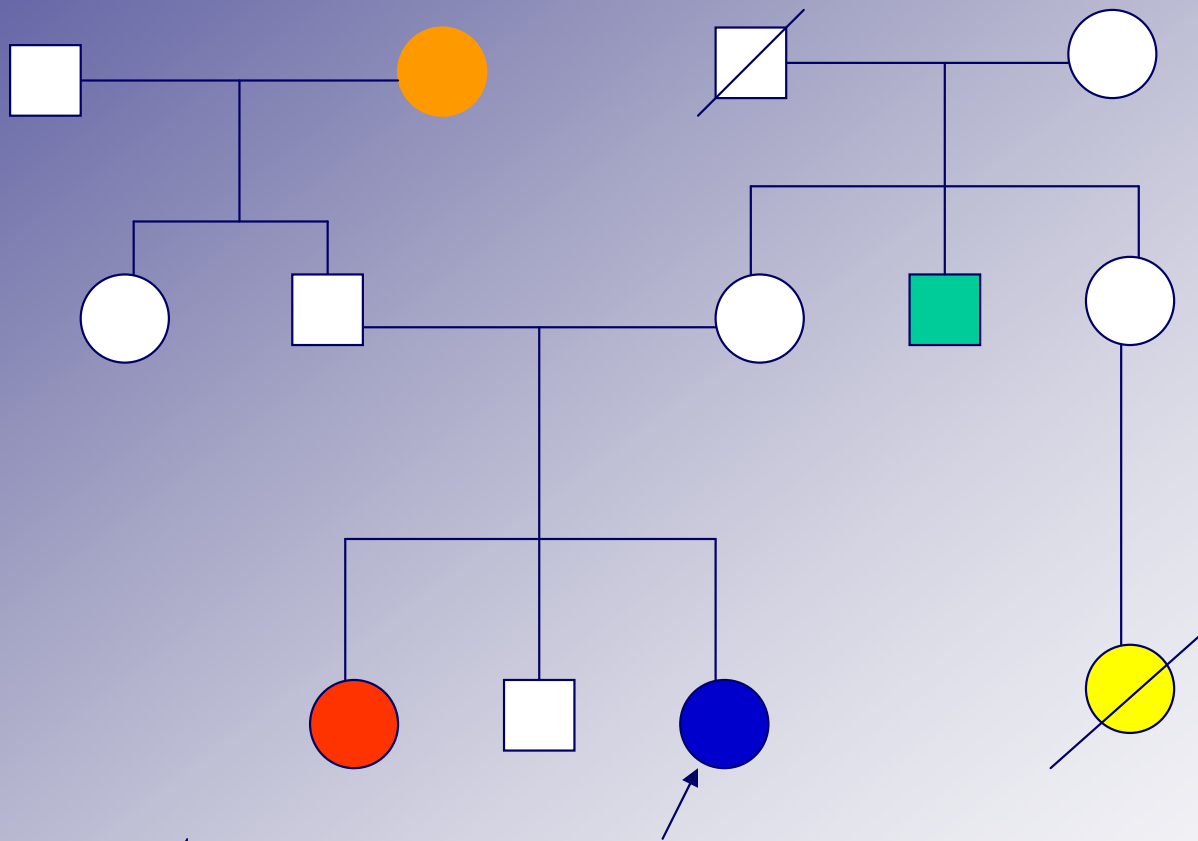
X-recesivně vázaná dědičnost



Rodokmen - obvyklá situace I



Rodokmen - obvyklá situace II



 rozštěp rtu a patra

 mrtvěrozené dítě

 syndaktilie

 epilepsie

 vrozená srdeční vada

Genetické vyšetření

- **Klinickogenetické vyšetření**
- **Somatické odchylky - stigmatizace**
- **Vrozené vývojové vady**
- **Psychomotorický vývoj**
- **Mentální retardace**
- **Dermatoglyfy**

Základní pojmy

- Genotyp
- Fenotyp
- Syndrom
- Sekvence
- Malformace
- Disrupce
- Deformace
- Sekvence

Genotyp

Soubor všech genů v genomu

Fenotyp

Zjistitelný projev jednoho nebo více
genů

Syndromologie

- Syndrom je soubor charakteristických příznaků u daného postižení. Při jeho vzniku může mít vliv jeden nebo více genů.
- V genetice stanovujeme často diagnosu a prognosu na základě zjevných odchylek od normy - stigmat, aniž je známa etiologie postižení.

Degenerativní stigmata

- Drobné odchylky od normy, které se izolovaně vyskytují v normální populaci i u zcela zdravých jedinců, ale vždy jsou pro genetika znakem, kterému je třeba věnovat pozornost a všímat si především jejich mnohočetného výskytu u jednotlivce případně kombinace s dalšími zdravotními problémy.

Hlava a obličej

- Epicanthy
- Srostlé obočí
- Nízká vlasová hranice
- Nápadně dlouhé husté řasy
- Vyklenuté čelo
- Klenuté / oploštělé záhlaví
- Nízko posazené ušní boltce ,výrůstky ,
dysplasie
- Hypertelorismus / hypotelorismus

Končetiny

- Patologické dermatoglyfy:
 - opičí rýhy (u 5% normální populace)
 - Sydney varianta
 - tibiální oblouček
 - nápadné rýhování
- nápadně dlouhé, krátké prsty
- sandálový palec
- rohlíčkovitý malíček - klinodaktilie

Laboratorní vyšetření

- **C**ytogenetické vyšetření - karyotyp, hodnocení mozaiky, získané chromosomové aberace
- **M**olekulárně cytogenetické vyšetření - FISH (metafázní, interfázní), SKY, CGH
- **M**olekulárně genetické vyšetření - analýza DNA, RNA

- **D**alší laboratorní vyšetření - screening DPM, biochemie, hematologie, histologie, imunohistochemie...
- **D**alší odborná vyšetření - neurologie, endokrinologie....

Hodnocení

- **Z**hodnocení výsledků všech provedených vyšetření, anamnestických údajů, zdravotní dokumentace
- **P**otvrzení nebo stanovení diagnosy, pokud je to možné
- **V**yslovení genetické prognózy

Poradenství, genetická prognóza

- **P**ovaha a důsledky postižení
- **R**iziko rekurence v rodině
- **M**ožnost dalšího vyšetření nyní nebo v budoucnu
- **M**ožnosti primární prevence před graviditou a sekundární prevence - prenatálního vyšetření
- **D**oporučení sledování a léčby u specialistů
- **I**nformace a kontakty na svépomocné organizace, specializovaná pracoviště a instituce

Genetické poradenství

- Základní úlohou genetického poradenství je poskytnout pacientům s geneticky podmíněným onemocněním, případně jejich příbuzným, dostatek informací o charakteru dědičné choroby, o jejím dalším průběhu, možnostech léčby a především o výši rizika opakovaného výskytu u dalších příbuzných.

Vnímání a hodnocení

genetického rizika a genetické

prognosy je zcela individuální

Vnímání rizika je ovlivněno

- osobními zkušenostmi
- charakterem
- touhou po dítěti
- počtem zdravých dětí v rodě
- možnostmi prenatální diagnostiky

Další sledování

- **P**okračování klinického sledování, kontroly v genetické poradně - zejména pokud není stanovena diagnóza
- **D**oporučení konzultace před plánováním rodičovství
- **P**sychologická podpora

Dědičná onemocnění

- **V**yrovnání se s dědičným onemocněním a porozumění povaze a důsledkům nemoci
- **N**utná informace o rizicích pro další členy rodiny a o možnosti preventivního a presymptomatického vyšetření příbuzných
- **N**edirektivní přístup

Rodinná prevence

- Informace pro rodinné příslušníky
- Vytypování osob v riziku
- Doporučení jejich genetického vyšetření

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

ale ne redukovat výskyt geneticky podmíněných onemocnění v populaci!

Rozhodnutí rodiny

není

okamžité a definitivní

Rodina si vybírá z
nabídky možných
postupů a vyšetření dle
vlastních etických kritérií

Genetik pomáhá rodině

toto

rozhodnutí realizovat

**Genetik neříká,
jak by se rodina měla
rozhodnout,
ale jak se může
rozhodnout !!!**

Problémy - Konflikty

- prenatální diagnostika
- preimplantační diagnostika
- ukončení gravidity do 12.týdne
- ukončení gravidity do 24. týdne
- ukončení gravidity po 24. týdnu
- de novo „balancované“ VCA
- neodhalené submikroskopické změny
- falešně negativní a falešně pozitivní nálezy ve screeningu
- možnosti UZ vyšetření
- riziko invazivních metod

Předčasné ukončení těhotenství

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

Doporučení Rady Evropy 1990 pro prenatální dg.

- genetická konzultace vždy
- vždy pro závažná postižení
- akreditovaná pracoviště
- konzultace nedirektivní
- participace obou partnerů

Doporučení Rady Evropy 1990

- informovaný souhlas i pro rutinní metody
- informace dostatečná
- svoboda volby, bez závislosti na dalších administrativních postupech
- zákaz diskriminace
- důvěrnost informací