

# Lékařská genetika

Renata Gaillyová  
OLG FN Brno  
2010

# Lékařská genetika

- Charakteristika a historie a současný stav oboru
- Genetická prevence
- Genetická vyšetření - indikace, postup
- Pacienti genetických poraden

Lékařská genetika je  
interdisciplinární obor  
preventivní medicíny  
zaměřený na minulou,  
současnou i budoucí generaci

# Lékařská genetika

se snaží odhalovat příčiny závažných dědičných onemocnění, nabízí primární a sekundární genetickou prevenci.

V minulosti se pouze u minority onemocnění předpokládala genetická souvislost.

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

# 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
- 1956 - 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



# Lékařská genetika

V současné době je lékařská genetika moderní medicínský obor poskytující komplexní vyšetření a sledování pacientů a jejich rodin

- genetické poradenství,
- cytogenetická a molekulárně cytogenetická vyšetření
- molekulárně genetická vyšetření
- vyšetření postnatální a prenatální

# Charakteristika oboru lékařská genetika

- Interdisciplinární spolupráce
- Preventivní medicína
- Nedirektivní přístup
- Maximální množství informací  
rodině/pacientovi
- Informovaný souhlas rodiny-pacienta
- Vyšetřovací postup volí rodina/pacient

# Genetické pracoviště

- Genetická poradna - ambulance

# Genetické pracoviště

- **Laboratoře cytogenetické**  
(prenatální, postnatální, molekulárně  
cytogenetické, onkocytogenetické)

# Genetické pracoviště

- Laboratoře DNA/RNA diagnostiky  
(monogenně podmíněná onemocnění,  
onkogenetika, identifikace jedinců..)

# Genetická onemocnění

- Vrozené chromosomové aberace
- Monogenně podmíněné nemoci
- Mitochondriální choroby
- Polygenně a multifaktoriálně dědičná onemocnění

# 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

- Preventivní postupy, které můžeme nabídnout před (optimálně plánovanou) graviditou

# Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě -  
prenatální diagnostika a  
postnatální diagnostika

# Primární genetická prevence

- Reprodukce v optimálním věku
- Prevence spontánních a indukovaných mutací
- Očkování proti zarděnkám
- Prevence infekcí
- Prekoncepční a perikoncepční péče
- Vitamínová prevence velkých rozštěpových vad
- Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty
- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Kontracepce, sterilizace, adopce, dárcovství gamet

# 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

# Prevence spontánních a indukovaných mutací

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

# Očkování proti zarděnkám

## Prevence infekcí

- Prevence rubeolové embryopathie
- Prevence vrozené 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, endokrinologické, imunologické vyšetření...)



# Vitamínová prevence velkých rozštěpových vad

- Kyselina listová v dávce cca 0,8 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 dlouhodobé léčby vzhledem k plánované graviditě, konzultace základního onemocnění vzhledem k plánované graviditě (epilepsie, diabetes mellitus, psychosy, hypertenze, asthma bronchiale, Crohnova choroba,....)

# Vyšetření získaných chromosomových aberací

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

# Kontracepce, sterilizace

- Kontracepce - dočasná zábrana početí 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, reprodukční potíže

# Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě -  
prenatální diagnostika a  
postnatální diagnostika

# Prevence sekundární

- včasná diagnostika postiženého plodu
- prenatální diagnostika
- preimplantační diagnostika
- předčasné ukončení těhotenství
- zábrana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- presymptomatický screening
- genetické poradenství



# Genetická vyšetření

- Genetické poradenství - konzultace, genealogie
- Cytogenetické vyšetření
- Molekulárně cytogenetické vyšetření
- DNA / RNA analýza

# Genetická konzultace

## Shormáždění informací

- Osobní anamnesa
- Rodinná anamnesa
- Genealogické vyšetření,  
sestavení minimálně  
třígeneračního rodokmenu
- Etnické informace
- Konsanguinita
- Nonpaternita

# Cíl genetického poradenství

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

# Poradenství, genetická prognóza

- Povaha a důsledky postižení
- **Riziko rekurence v rodině**
- Možnost dalšího vyšetření nyní nebo v budoucnu
- Možnosti pro vyšetření příbuzných - osob v riziku
- **Možnosti primární prevence před graviditou a sekundární prevence - prenatálního vyšetření**
- Doporučení sledování a léčby u specialistů
- **Informace a kontakty na svépomocné organizace, specializovaná pracoviště a instituce**

# Genetické poradenství

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

# Genetické poradenství

- Specializovaná konzultace a genealogická studie partnerů, případně specializovaná laboratorní vyšetření, které mohou potvrdit nebo vyloučit podezření na genetickou zátěž v rodině
- prospektivní, retrospektivní)

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.

# Pacienti genetické poradny



# 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)

# Genetická konzultace

- Osobní anamnesa
- Rodinná anamnesa
- Genealogické vyšetření,  
sestavení minimálně  
třígeneračního rodokmenu
- Etnické informace
- Konsanguinita
- Nonpaternita



# Postup při vyšetření v genetické poradně

- Konzultace
- Klinicko-genetické vyšetření
- **Informovaný souhlas**
- Návrh a zahájení laboratorních genetických vyšetření
- Další odborná vyšetření
- Shromáždění výsledků a dokumentace
- Genetická prognóza

# Genetická konzultace

## Shormáždění informací

- Osobní anamnesa
- Rodinná anamnesa
- Genealogické vyšetření, sestavení minimálně třígeneračního rodokmenu
- Etnické informace
- Konsanguinita
- Nonpaternita
- Rizikový provoz, životní styl...

# Genetická poradna

# 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 , dysplasia
- 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

# Rodinná anamnesa

- Sestavení třígeneračního rodokmenu
- Zdravotní potíže všech členů rodiny
- **Cílené dotazy**
- Vývojové vady
- Neplodnost
- Samovolné potraty
- Mrtvorozené děti
- Předčasné porody
- Mentální postižení
- Dlouhodobá onemocnění
- Úmrtí v dětství, mládí

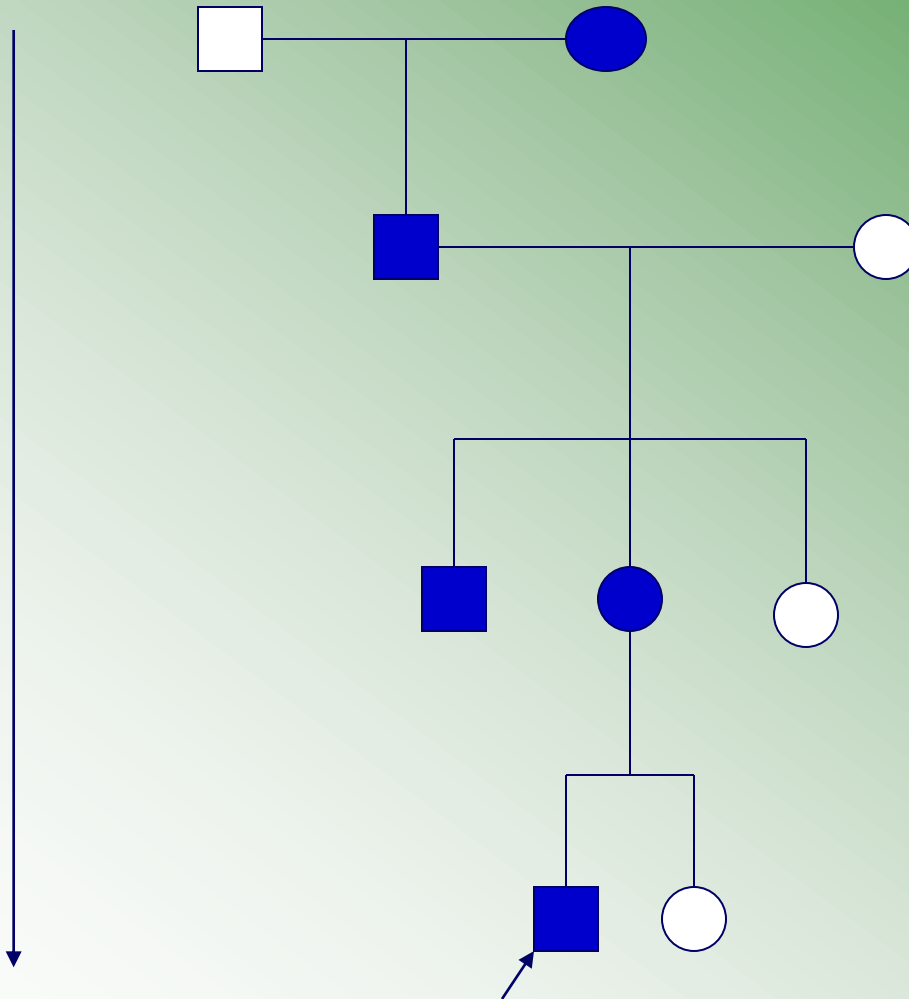
# Genealogie

## Třígenerační rodokmen

- Pacient
- Sourozenci
- Děti sourozenců
- Rodiče
- Sourozenci rodičů
- Děti sourozenců rodičů
- Rodiče rodičů

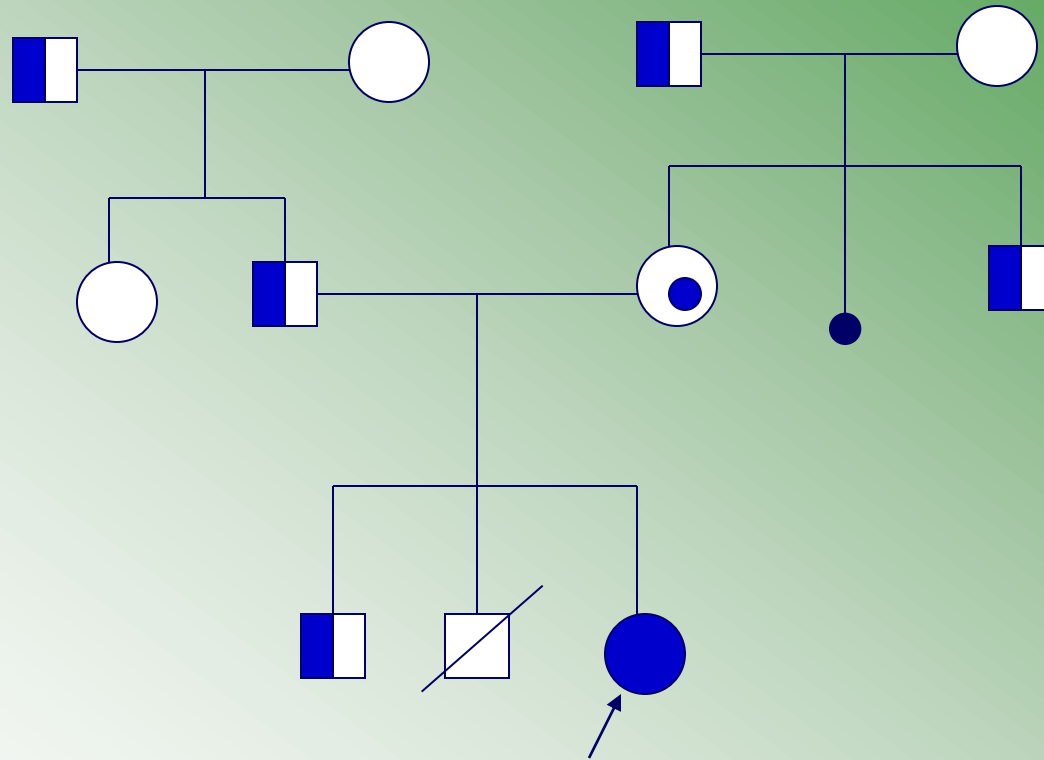
# Rodokmen

## Autosomálně dominantní dědičnost



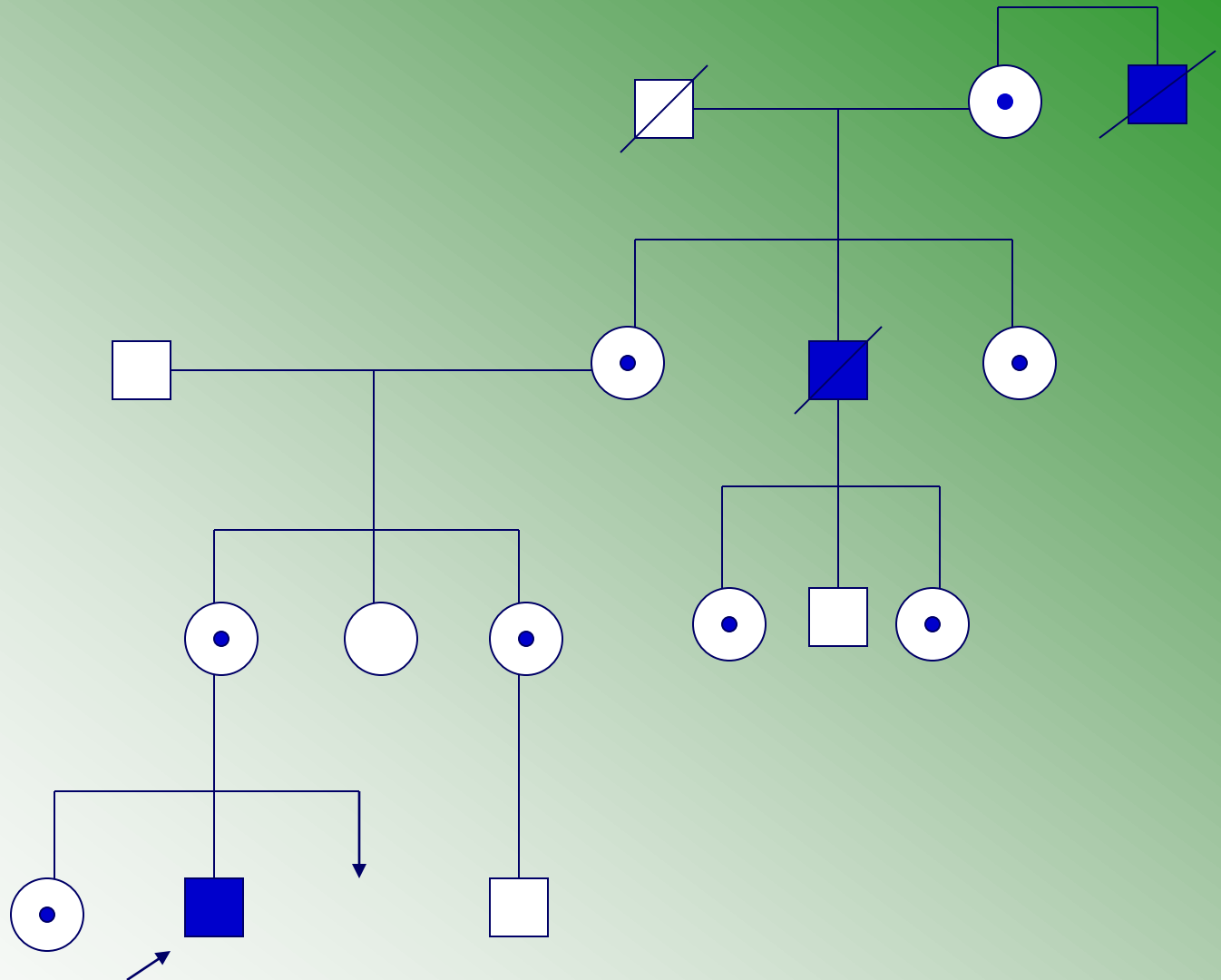
# Rodokmen

## Autosomálně recesivní dědičnost



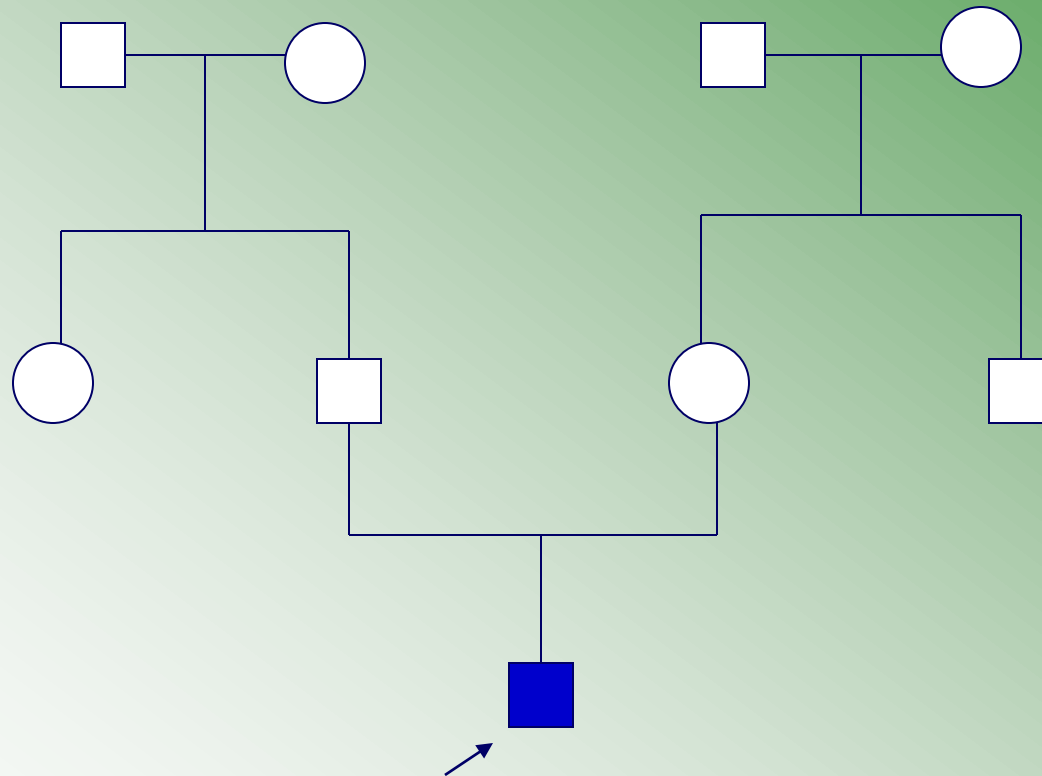
# Rodokmen

## X-recesivně vázaná dědičnost





# Rodokmen - obvyklá situace



## Další postup

- Doporučíme laboratorní genetická vyšetření
- Doporučíme další odborná vyšetření, pokud jsou nutná
- Vyžádáme zdravotní dokumentaci pokud chybí
- Provedeme fotodokumentaci

# Laboratorní vyšetření

- **Cytogenetické vyšetření** - karyotyp, hodnocení mozaiky, získané chromosomové aberace
  - **Molekulárně cytogenetické vyšetření** - FISH (metafázní, interfázní), SKY, CGH
  - **Molekulárně genetické vyšetření** - analýza DNA, RNA
- 
- Další laboratorní vyšetření
  - Další odborná vyšetření (neurologie, endokrinologie...)

# Cytogenetické vyšetření

- **Vrozené chromosomové aberace - stanovení karyotypu**
- **Akutní vyšetření - novorozenci, gravidita, vitální indikace, prenatální vyšetření**
- **Získané chromosomové aberace - riziko chemikálií, záření (před a po chemo a raditherapii...)**
- **Interpretace výsledku, genetické poradenství**
- **Informovaný souhlas**

# Materiál pro cytogenetické vyšetření

- 2-3 ml krve + 5-6 kapek Heparinu
- Protřepat
- Předat do laboratoře
- Objednané termín vyšetření
- Kultivace
- Výsledek nejdříve za 7 dní, obvykle za 1 měsíc

# Molekulárně genetické vyšetření DNA / RNA analýza, CHG, HR-CGH, array CGH

- Informovaný souhlas
- Vždy doporučujeme genetickou konzultaci před vyšetřením a s výsledkem, indikace dle protokolárního postupu, optimálně klinickým genetikem
- Interpretace výsledku genetikem

# Molekulárně genetické vyšetření

## DNA / RNA analýza

### CHG, HR-CGH, array CGH

- Detekce mutací na úrovni DNA-RNA
- Monogenně dědičná onemocnění
- Submikroskopické změny
- Onkogenetická vyšetření

# Materiál pro molekulárně genetické vyšetření

DNA/RNA, CHG, HR-CGH, array CGH

- Materiál pro molekulárně genetické vyšetření
- Obvykle krev 5-10 ml do EDTA (u dospělého a většího dítěte)
- Protřepat, nemrazit
- Transport do laboratoře
- Pro RNA analýzu nutný transport ve specializovaných zkumavkách nebo okamžité zpracování materiálu



# Hodnocení

- Zhodnocení výsledků všech provedených vyšetření, anamnestických údajů, zdravotní dokumentace
- Potvrzení nebo stanovení diagnózy, pokud je to možné
- Vyslovení genetické prognózy

# Poradenství, genetická prognóza

- Povaha a důsledky postižení
- Riziko rekurence v rodině
- Možnost dalšího vyšetření nyní nebo v budoucnu
- Možnosti primární prevence před graviditou a sekundární prevence - prenatálního vyšetření
- Doporučení sledování a léčby u specialistů
- Informace 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

- Pokračování klinického sledování, kontroly v genetické poradně - zejména pokud není stanovena diagnóza
- Doporučení konzultace před plánováním rodičovství
- Psychologická podpora

# Dědičná onemocnění

- Vyrovnání se s dědičným onemocněním a porozumění povaze a důsledkům nemoci
- Nutná informace o rizicích pro další členy rodiny a o možnosti preventivního a presymptomatického vyšetření příbuzných
- Nedirektivní 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!

# Rozhoduje rodina

- Rozhodnutí rodiny není okamžité a definitivní, může se v čase měnit
- Rodina si vybírá z nabídky možných postupů a vyšetření dle vlastních etických kritérií
- Genetik neříká, jak by se rodina měla rozhodnout, ale jak se může rozhodnout !!!
- Genetik pomáhá rodině toto rozhodnutí realizovat

# 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
- prediktivní a prersymptomatické testy- onemocnění s pozdním nástupem
- hereditární nádorová onemocnění
- metody asistované reprodukce, preimplantační genetická dg.

# Genetická indikace k UUT

- závažné dědičné choroby nebo VV diagnostikované u plodu metodami prenatální diagnostiky nebo průkaz jejich vysokého rizika
- riziko postižení závažnou dědičnou chorobou nebo vadou nad 10% stanovené genetickým vyšetřením
- faktory s prokázanými teratogenními nebo mutagenními účinky pro plod

# Genetická indikace k UUT

- závažné dědičné choroby nebo VV diagnostikované u plodu metodami prenatální diagnostiky nebo průkaz jejich vysokého rizika
- riziko postižení závažnou dědičnou chorobou nebo vadou nad 10% stanovené genetickým vyšetřením
- faktory s prokázanými teratogenními nebo mutagenními účinky pro plod

# Předčasné ukončení těhotenství

- Do 12. týdne těhotenství
- Do 24. týdně 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