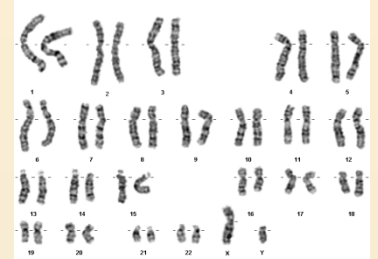


**Multifaktoriální -polygenní  
dědičnost  
Komplexní choroby  
Teratogeny**

**Renata Gaillyová  
2013**

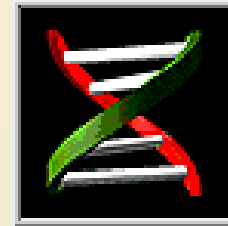
# Genetická onemocnění



- Vrozené chromosomové aberace

- Monogenně podmíněné nemoci

- Mitochondriální choroby



- Polygenně a multifaktoriálně dědičná onemocnění - onemocnění s komplexní dědičností



# Charakteristika

- onemocnění s multifaktoriální (komplexní) dědičností se nevyznačují mendelovskými typy dědičnosti
- onemocnění vykazují familiární agregaci, protože příbuzní postiženého jedince pravděpodobněji než nepříbuzné osoby nesou k onemocnění predispozice

# Charakteristika

- v patogenezi onemocnění hrají zásadní roli i negenetické faktory
- nemoc je častější mezi blízkými příbuznými a u vzdálenějších příbuzných se stává méně častou

# Vrozené vývojové vady a nemoci s multifaktoriální dědičností

- Vrozené srdeční vady (VCC) 4-8/1000
- Rozštěpy rtu a patra (CL/P) 1/1000
- Rozštěpy neurální trubice (NTD), anencefalie, spina bifida, meningomyelokéla) 0,2-1/1000
- Pylorostenosa
- Vrozená luxace kyčlí
- Diabetes mellitus - většina typů
- Ischemická choroba srdeční (ICHS)
- Epilepsie esenciální
- Celiakie

# Genetické poradenství v rodech s multifaktoriálním onemocněním

- riziko rekurence (opakování) 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

# Vrozené vykloubení kyčlí

- Genetická dispozice pro zvýšenou laxicitu kloubní i pro tvar acetabula (kloubu)
- Tato VVV je 3x častější u dívek
- Všeobecná incidence asi 5 na 1000 narozených
- Nutno vyloučit generalizovaná onemocnění kostí a pojivové tkáně a nervosvalová onemocnění, kdy pacienti často mívají vrozené vykloubení kyčelních kloubů



# Vrozené vykloubení kyčlí

## Riziko opakování

podle Wynne-Davis, 1985, J Med Genet 2, 227-32, J.P.Harper

| Postižený           | Osoba v riziku | Riziko obecné | Riziko pro chlapce | Riziko pro dívky |
|---------------------|----------------|---------------|--------------------|------------------|
| Jeden sourozenec    | sourozenec     | 6 %           | 1%                 | 11%              |
| Jeden rodič         | potomek        | 12%           | 6%                 | 17%              |
| Rodič a sourozenec  | další potomek  | 36%           |                    |                  |
| Příbuzný II. stupně | synovec, neteř | 1%            |                    |                  |

# Vrozené srdeční vady (VCC)

- Výskyt asi 1% živě narozených dětí
- více než 90% nemá objasněnou etiologii
- 3% představují VCC u vrozených chromosomálních aberací

# VCC - riziko opakování

| <u>Postižený</u>   | <u>riziko</u> |
|--------------------|---------------|
| • Populační riziko | 0,5-1%        |
| • sourozenec       | 2-3%          |
| • příbuzný II. st. | 1-2%          |
| • otec             | 2-3%          |
| • matka            | 5%            |
| • 2 sourozenci     | 10%           |

# VCC - empirická rizika

| <u>Vada</u> | <u>sourozenec</u> | <u>otec</u> | <u>matka</u> |
|-------------|-------------------|-------------|--------------|
| DKS         | 3%                | 2,5%        | 9,5%         |
| DSS         | 2,5               | 1,5         | 6            |
| DAP         | 3                 | 2           | 4            |
| TOF         | 2,5               | 1,5         | 2,5          |
| A-V         | 2,5               | 1           | 14           |

DKS - defekt komorového septa, DSS - defekt síňového septa, DAP - persistující dučej, TOF - Falottova tetralogie, A-V - atrioventrikulární kanál)

# VCC - syndromy

- Holt Oram - AD
- Ellis van Creveld - AR
- Noonan sy - AD variabilně
- Marfan sy - AD
- Williams sy - AD variabilně
- Tuberosní sklerosa - AD

# VCC - syndromy

- Vater asociace - zevní vlivy
- Charge asociace - zevní vlivy
- Di George sy - mikródelece 22q11 a jiné (FISH, MLPA)

# Rozštěpy rtu a patra

# Rozštěpy rtu a patra

- Populační frekvence CL 1/500-1/1000
- Většinou multifaktoriálně dědičná vývojová vada (polygenní dědičnost, onemocnění s komplexní dědičností)
- Existuje více než 200 syndromů, u kterých může být jedním z příznaků rozštěp rtu a/nebo patra
- Vrozené chromosomové aberace - především trisomie +13 event. +18, mikródeleční syndromy
- Genetické syndromy asociované s CL/CP/CLP (van der Woude sy, EEC sy, Pierre Robin sequence...)



# Rozštěpy rtu a patra

- Většinou multifaktoriální dědičnost - emp. riziko dle závažnosti, počtu postižených v rodině, pohlaví nemocného většinou mezi 2-15%
- Součást monogenně dědičného syndromu - riziko opakování 25-50%
- Nutno vždy vyloučení chromosomální aberace.

# Rozštěpy rtu a patra

- Na vzniku rozštěpů se podílejí vždy faktory zevní, vnitřní a jejich kombinace. Vnitřní genetická zátěž se přitom podílí na vzniku obličejového rozštěpu jen u 20 % dětí, u dalších asi 20 % jedinců se vada projeví při skryté vrozené zátěži (**genetická predispozice**) působením silného zevního faktoru.
- Více než polovina vývojových vad tedy vzniká působením zevních činitelů jako nová mutace.

# Rozštěpy rtu a patra

## Zevní vlivy:

- poruchy ve výživě plodu (oslabená děloha, vícečetné těhotenství ...)
- toxické vlivy na plod (chemikálie, viry, alkohol, vysoká teplota ...)
- choroby matky (avitaminóza, gestóza, gynekologická onemocnění ...)
- vlivy nervové (psychické otřesy matky, vyšší věk ...)

# Primární prevence

- Je prokázán ochranný vliv většiny vitamínů v těhotenství.
- Na druhé straně již léčebná dávka vitamínu A nebo D může být teratogenní.
- Nedostatek některých stopových prvků, např. zinku nebo hořčíku, může být příčinou vrozené vady.
- **Prevence**
- Užívání vyváženého množství vitamínů a stopových prvků oběma partnery nejméně 3 měsíce před oplodněním.
- U ženy užívání speciálně upravených vitamínů pro těhotné a kyselinu listovou v prvních 3 měsících gravidity.

# Primární prevence

- Plánované rodičovství
- Chránit před škodlivinami
- Úprava životosprávy, vitamíny
- Kyselina listová (3-6 měsíců před otěhotněním a do 12. týdne těhotenství)
- Denní dávka asi 800 mg
  
- Z dlouhodobého sledování výskytu rozštěpů je v průměru jejich počet stále stejný i v nejvyspělejších zemích světa, kde jsou vynakládány prostředky na prevenci. Jen o málo vyšší je v rozvojových zemích bez prevence. Z dlouhodobého sledování (od poloviny 20. století) je po celém světě průměrný počet nových dětí s rozštěpem obličeje stále stejný.

# Obecné genetické riziko

- Pro každé počaté dítě platí obecné genetické riziko 3-5%, že se může narodit s nějakou vrozenou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí.

# Sekundární prevence Prenatální diagnostika

- UZ vyšetření - pouze pro rozštěpy rtu (není 100% spolehlivá)
- Informace pro rodiče
- Upřesnění rizika - vyloučení kombinace se známými závažnými chorobami spojenými s rozštěpem rtu event. patra
- Plánování dalšího postupu - konzultace možnostech

# Prenatální a perinatální management těhotenství ze zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí

- Konzultace odborníků, kteří budou nadále pečovat o těhotnou ženu - UZ specialisté, genetik, gynekolog, porodník, psychologická podpora..
- Stanovení co nejpřesnější diagnózy - prognózy, vyloučení kombinace s jiným postižením
- Konzultace specialistů, kteří budou pečovat po porodu o novorozence s postižením
- Plánovaný porod na pracovišti se specializovanou péčí



# Prenatální období

- Zlepšená diagnostika vrozených vývojových vad
- UZ od 16. týdne
- 3D rekonstrukce

# Neonatální rekonstrukce rozštěpu rtu

# Rozštěpy rtu (CL) a patra (CP) genetická rizika

| <u>Vztah k nemocnému</u>      | <u>CLP</u> | <u>CP</u> |
|-------------------------------|------------|-----------|
| sourozenec - obecné riziko    | 4%         | 1,8%      |
| sourozenec - izolovaný výskyt | 2.2%       |           |
| 2 sourozenci                  | 10%        | 8%        |
| sourozenec a rodič            | 10%        |           |
| dítě                          | 4,3%       | 3%        |
| příbuzný 2. stupně            | 0,6%       |           |

Patau syndrom 47,XY,+13



# Patau syndrom, 47,XX(XY),+13

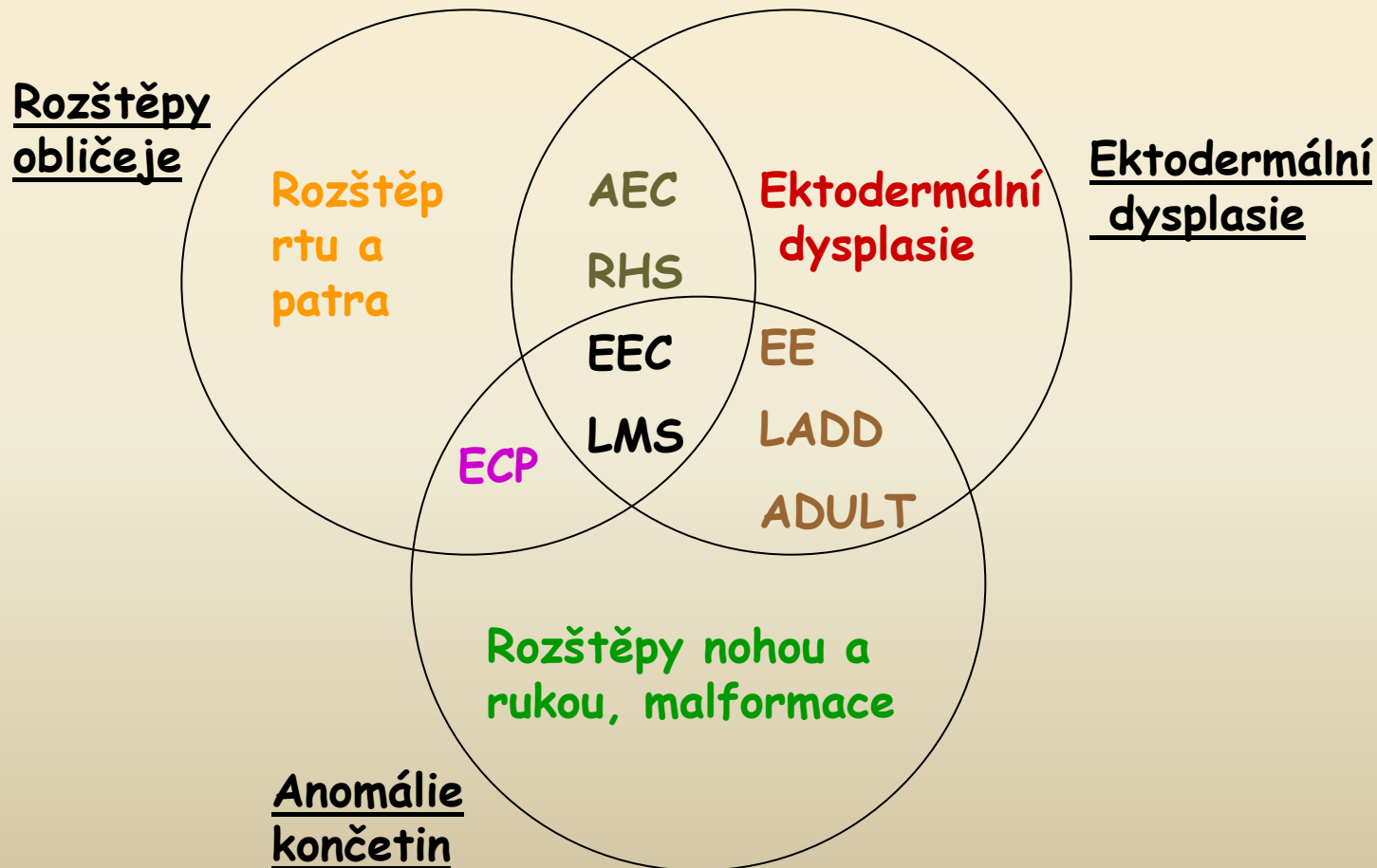
- **oboustranný rozštěp rtu a patra**
- kožní defekty ve vlasaté části hlavy
- vrozené vady mozku (holoprosencephalie)
- micro-anophthalmia
- hexadactilie
- VCC a jiné

# Syndrom Di George

- Velo - Kardio- Faciální syndrom
- CATCH 22
- Vrozené srdeční vady typické (konotrunkální vady)
- **Faciální dysmorfie - rozštěpy měkkého patra**
- Hypoplasie - aplasie thymu event. příštítných tělísek, imunodefekty, hypoparathyreoidismus

# Ectodermal dysplasia syndromes

EEC syndrome ADULT: acro-dermato-ungual-lacrimal-tooth syndrome, AEC: Hay Wells syndrome, LMS: Limb-mammary syndrome, RHS: Rapp-Hodgkin syndrome, EEC: Ectrodactyly, Ectodermal dysplasia and Cleft lip/palate syndrome, LADD: Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital Syndrome, ECP: Ectrodactyly-cleft palate syndrome. [fig.: Dr. H. van Bokhoven]



# EEC syndrome

- ECTRODACTYLY, ECTODERMAL DYSPLASIA, AND CLEFT LIP/PALATE SYNDROME 1; EEC1
- AD dědičnost, vzácný syndrom
- Gene map locus: 7q11.2-q21.3
- Geneticky heterogenní skupina
- Popsány dva lokusy- EEC1 a EEC3
- Většina případů se zdá, že má vztah k mutacím v genu TP63



# EEC syndrome

# van der Woude syndrom

- Autosomálně dominantně dědičný syndrom
- Frekvence 1/100 000-200 000 lidí (tj. asi 1-2% pacientů s rozštěpem rtu a patra)
- Orofaciální abnormalita způsobená poruchou fúze patra a rtu v období 30.-50. dne po koncepci
- Většina případů se vztahuje k delecí v oblasti 1q32-41, druhý popisovaný lokus je 1p34, byly detekovány mutace v genu pro interferon-regulační faktor 6 (IRF-6)

# van der Woude syndrom

- Variabilní projev
- Asi 25% asymptomatických jedinců nebo pacientů s minimálním projevem nemoci
- Ostatní pacienti mají plný projev
- Hypodontie popisována u 10-81% pacientů (nejčastěji horní a/nebo dolní druhé premoláry)
- Projevy
- Důlky na dolním rtu
- Rozštěp rtu
- Rozštěp patra
- Rozštěp uvuly
- Hypodontie - chybění zubů

# Sekvence Pierre Robin

- Glosoptosis - vzadu posazený kořen jazyka
- Micrognathia - malá dolní čelist
- **Rozštěp patra**
- Poruchy krmění u novorozenců
- Obstrukce horních dýchacích cest
- Dechová tíseň u novorozenců
- Cor pulmonale
  
- Dědičnost - Autosomálně recesivní a X-vázané formy
- Asociace s trisomií 18 a dalšími syndromy
- Incidence 1/8500 až 1/30 000

# AEC syndrom

Ankyloblepharon, ectodermal dysplasie, cleft lip/palate

- Autosomálně dominantní dědičnost
- Eroze ve vlasaté části hlavy, hypoplasie mandibuly, převodní porucha sluchu, atypický tvar ušních boltců, ankyloblepharon, atresie slzných cest, sporé obočí, řasy, rozštěp patra, rtu, anomálie dentice, srdeční vady, syndaktile 2-3 prstu DKK, zarudnutí jemné kůže, hyperkeratosy, hyperpigmentace, částečná anhidrosa - hypohydrotická ektodermální dysplasie, dystrofické nehty, jemné sporé ochlupení a vlasy, normální inteligence.

# Genetické poradenství

# Lékařská genetika

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

# Specializované týmy

## Centra pro vzácná onemocnění

- Specializované týmy mají za cíl zlepšit diagnostiku, léčebnou péči a informovanost o těchto nemocech, pacientech a jejich rodinách a napomoci ke snadnějšímu přístupu k erudovanému týmu odborníků - lékařů, sociálních pracovníků, speciálních pedagogů a dalších.



# 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...