

# Když vzácné onemocnění není vzácné

**PřF MU**

**5. 5. 2015**

**Renata Gaillyová, OLG FN Brno a LF MU Brno**

# Vzácná onemocnění

- Postihuje méně než 5 osob z každých 10 000 (1:2000)
- v 50% postihuje děti
- v 80% má genetický základ
- Významně ovlivňují délku a kvalitu života
- Neexistuje obvykle účinná možnost léčby
- Často opožděná diagnóza
- Špatná informovanost pacientů i lékařů
- Sociální vytěsnění

# Souvislosti

Problematiku vzácných onemocnění lze shrnout do tzv. „čtyř P“:

Za prvé je třeba na vzácnou chorobu vůbec **POMYSLET**, což se týká zvláště lékařů v terénu.

Za druhé je třeba vzácnou chorobu správně diagnostikovat, tedy vzácnou nemoc **POZNAT**.

Za třetí je třeba pacientům se vzácným onemocněním poskytnout léčbu a péči, tedy jim **POMOCI**.

Za čtvrté je nutné celou problematiku řádně **PROFINANCOVAT**.

# Centra pro vzácná onemocnění

- Koordinační centrum (FN Motol)
- Cystická fibrosa (5 v ČR)
- Dědičné poruchy metabolismu (VFN Praha)
- Epidermolysis bullosa congenita (FN Brno)



# Česká asociace pro vzácná onemocnění

- Česká asociace pro vzácná onemocnění (zkratka ČAVO) vznikla v březnu roku 2012.
- Posláním ČAVO je sdružovat patientské organizace i jednotlivé pacienty se vzácnými onemocněními, zastupovat jejich zájmy a posilovat povědomí o specifické problematice vzácných onemocnění mezi odborníky ve zdravotnictví, představiteli státních i mezinárodních institucí a veřejností.
- Dle odhadu je v ČR přibližně 20 000 pacientů se vzácným onemocněním. ČAVO dnes sdružuje téměř 30 různých organizací, které se věnují podpoře pacientů se vzácným onemocněním a jejich rodin.
- Většina patientských organizací pro vzácná onemocnění jsou malá sdružení, která fungují na dobrovolné bázi. Jejich zástupci jsou většinou sami nemocní nebo rodiče pacientů. Není tudíž v jejich možnostech hájit zájmy stejně nemocných na vyšší úrovni.
- [www.vzacna-onemocneni.cz/](http://www.vzacna-onemocneni.cz/)

Sami vzácní, spolu silní

Vzácná onemocnění,

onemocnění těla a duše...

# Cystická fibrosa (CF)

- lokalizace 7q
- frekvence nemocných v ČR cca 1/6000
- frekvence přenašečů v ČR cca 1/30
- gen zmapován v roce 1989
- v současné době popsáno cca 2000 mutací
- u pacientů v ČR nejčastější mutace F508del
- dědičnost AR
- 10/2009 zařazeno do testování CF do novorozeneckého screeningu v ČR

# Klinické příznaky

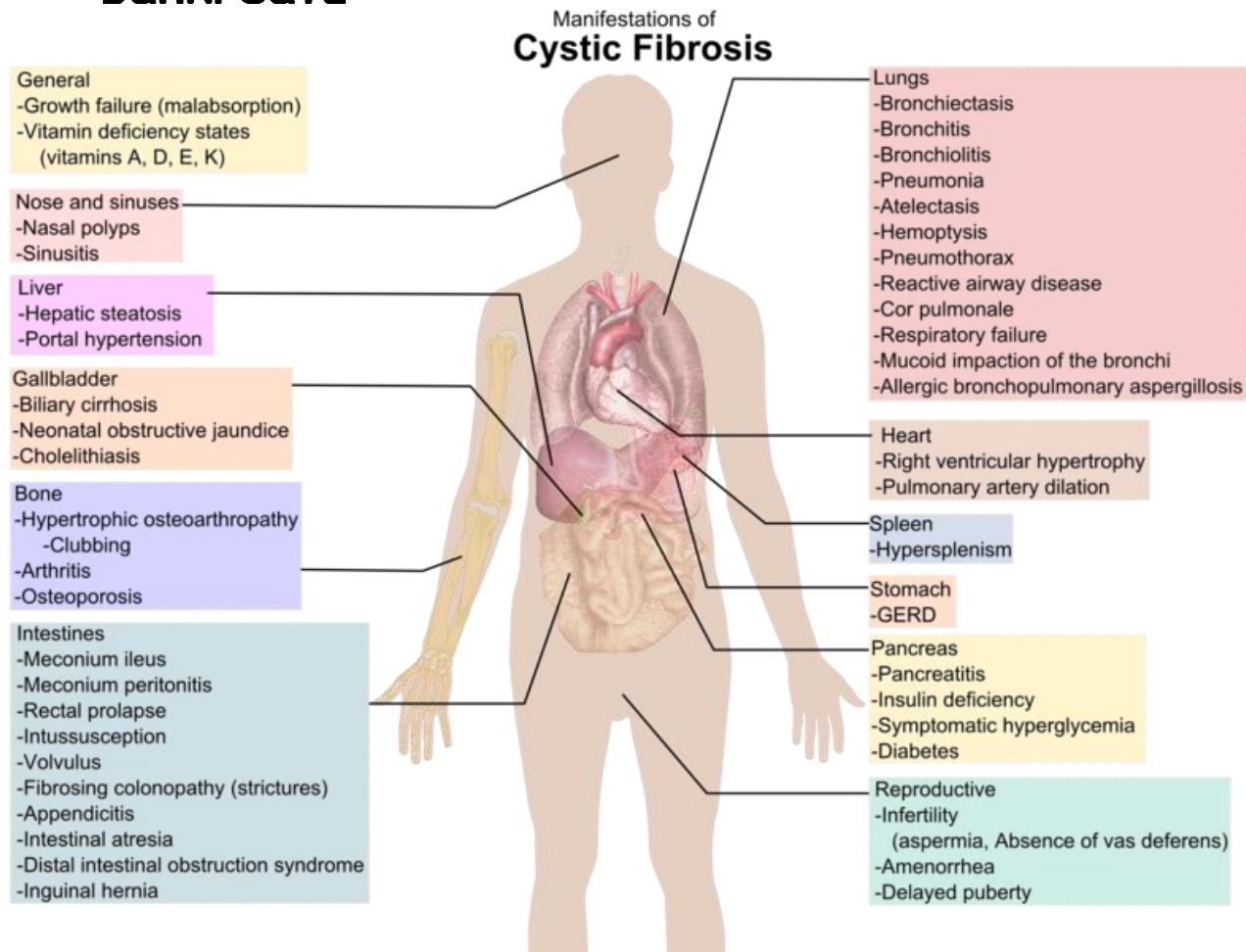
- Respirační trakt - opakované komplikované infekce
- Zažívací trakt - pankreatická insuficience, mekoniový ileus v novorozeneckém věku
- Poruchy růstu, neprospívání
- Iontová dysbalance, zvýšená koncentrace chloridů v potu (slané dítě)
- Poruchy reprodukce



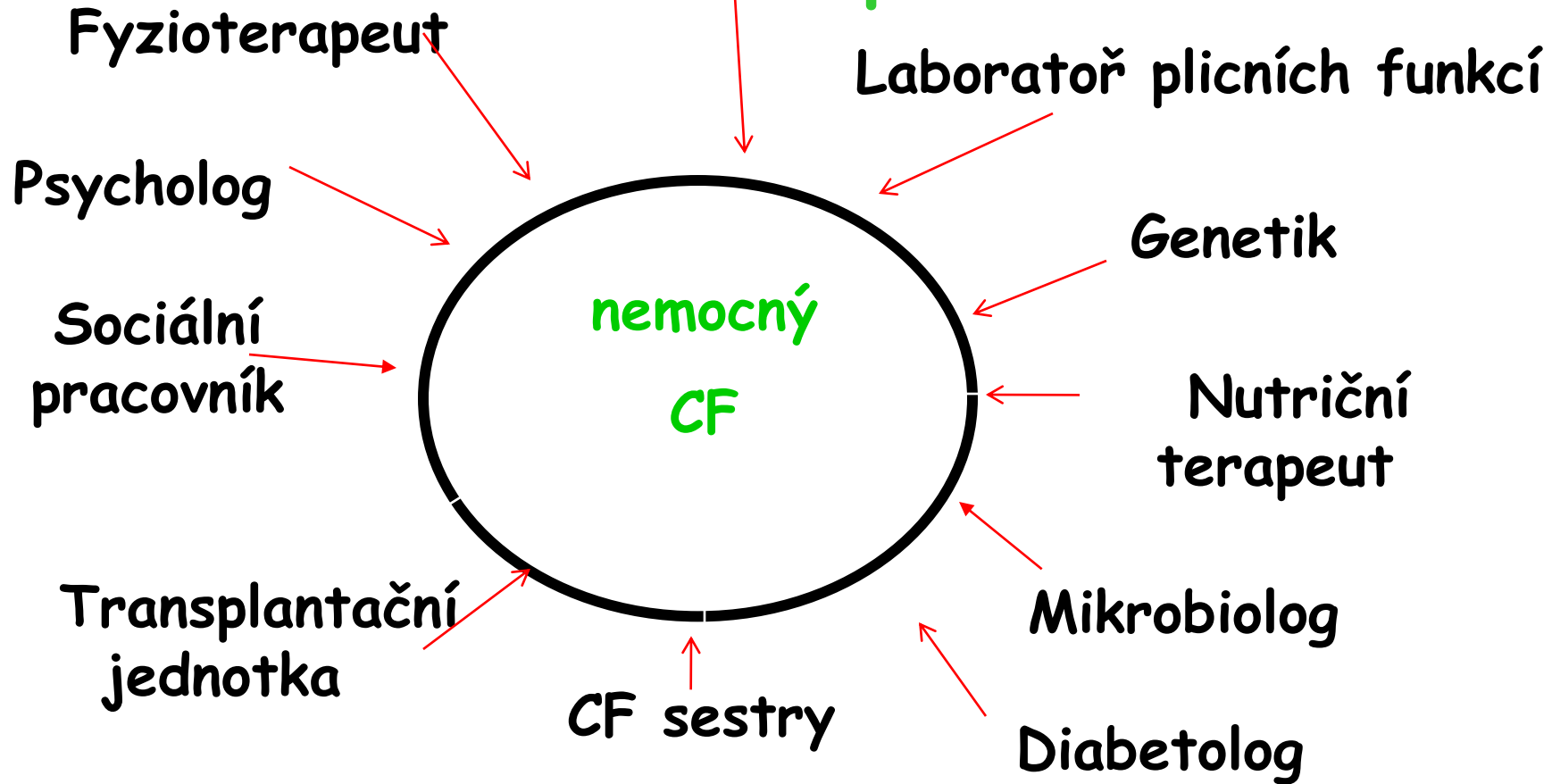
# Pacient s CF

- postižení respiračního traktu  
obstrukce dýchacích cest  
chronický zánět a infekce
- insuficience zevní sekrece  
pankreatu

- jaterní poškození
- diabetes mellitus
- osteoporóza
- azoospermie



# Lékaři a další specialisté



centrová péče  
novorozenecký screening

# Epidermolysis bullosa (EB)

kůže +, sliznice +, intelekt -

- Je vzácné dědičné onemocnění, které postihuje asi 500 000 lidí na světě, v ČR je asi 200 pacientů
- Frekvence v USA 1/53 000, v některých Evropských zemích 1/125 000 narozených
- Existují 4 základní typy a mnoho podtypů
- Klinické potíže jsou velmi variabilní
- Kůže pacientů je velmi jemná a snadno se na ní tvoří puchýře, a to i po nepatrných úrazech nebo samovolně, stejným způsobem mohou být postiženy i sliznice
- U některých forem EB prsty pacientů na ruce i nohy srůstají
- Dalším závažným problémem je možnost výskytu spinocelulárního karcinomu



- Dermatologická sestra

- Ophthalmolog

- Hematolog

Psycholog

- Ortoped

Onkolog

- Histopatolog

- Intervenční radiolog

- Nutriční specialista

- Dermatolog

- Molekulární biolog

- Endokrinolog

- Fyzioterapeut

- Plastický chirurg

- Klinický genetik

- Sociální pracovník

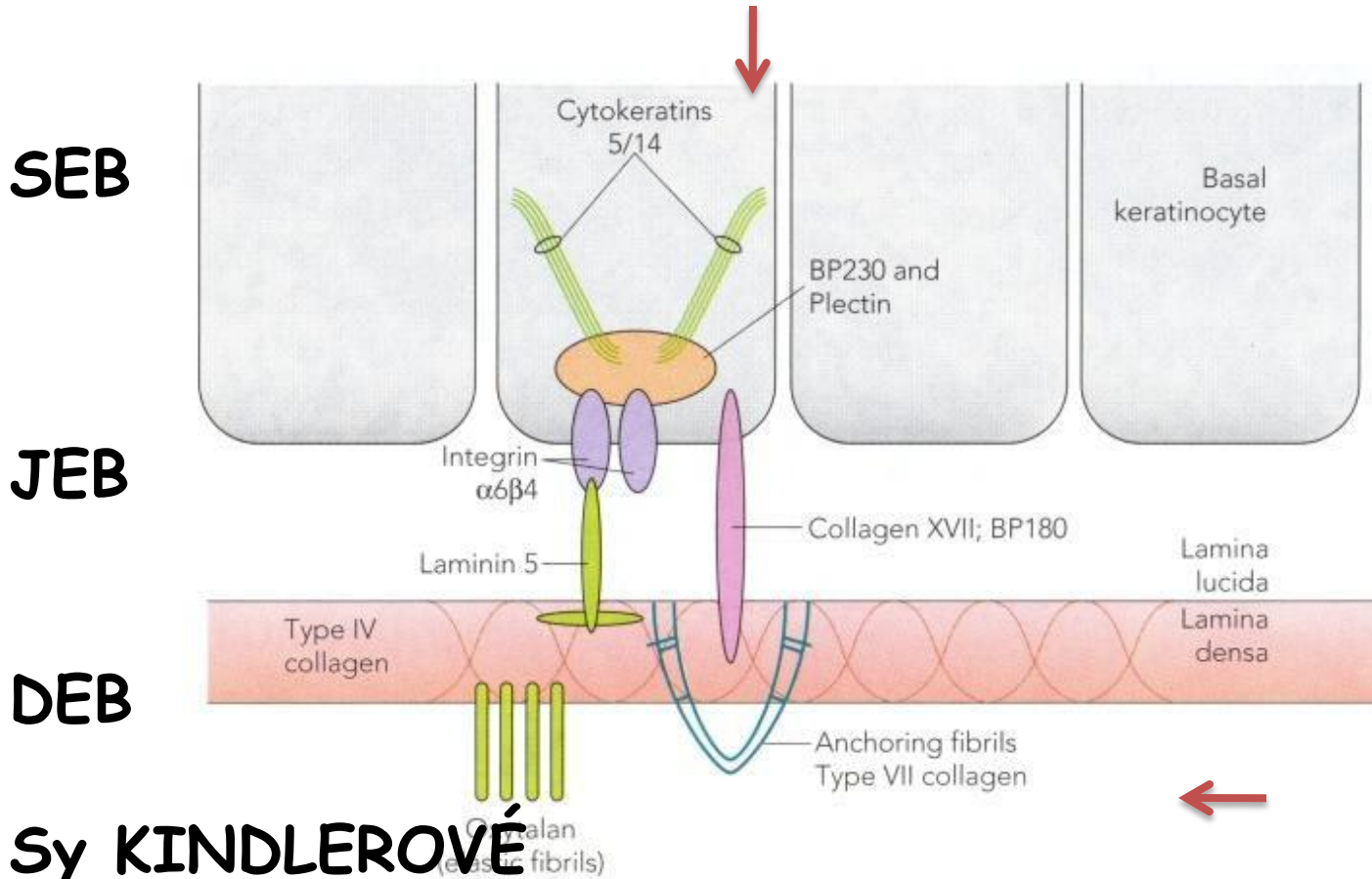
- Anestesiolog

- Gastroenterolog

- Stomatolog

**Multidisciplinární tým**  
[www.ebcentrum.cz](http://www.ebcentrum.cz)

# Patogeneza EBC mutace 18 genů /32 typů EB/



Sy **KINDLEROVÉ**

Fine J-D, Eady RAJ, Bauer JA, et al: Report of the Third Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB, J Am Acad Dermatol 2008, 58, pp.931-950

# Epidermolysis bullosa congenita simplex

- ORPHA 304
- Prevalence: 1-9 / 100 000
- Dědičnost: Autosomálně dominantní  
nebo autosomálně recesivní
- Začátek projevů: novorozenecký / kojenecký  
věk, dětství, adolescence
- ICD-10: Q81.0

# Epidermolysis bullosa congenita simplex

- **Epidermolysis bullosa simplex (EBS)** je skupina dědičných puchýřnatých onemocnění kůže, charakterizovaná křehkou kůží s tvorbou intraepidermálních puchýřů a erozí, které vznikají spontánně nebo po fyzikálním podnětu.
- **Prevalence** je uváděna od 1/215,000 v USA do 1/35,000 ve Skotsku.
- **První projevy** pozorujeme obvykle již při porodu nebo brzy po narození, především u lokalizovaných forem se mohou puchýře poprvé objevit i později v dětství nebo u mladých dospělých. Dle typu jsou někdy eroze charakteristické, změny na kůži mohou být kombinovány s postižením nehtů, výskytem milií... Živění je obvykle minimální nebo se nemusí projevit, mohou být i další kožní projevy.

# Epidermolysis bullosa congenita simplex

- **Další nálezy** - kongenitální absence/aplasie kůže, lokalizované nebo splývající hyperkeratosy na dlaních a ploskách, tvorba puchýřů na sliznici dutiny ústní. Variabilní je i věk při projevu dalších komplikací, které závisí na subtypu EBS . (AR EBS; Dowling-Meara; Köbner; EBS s muskulární dystrofií; lokalizovaná EBS...).
- **Etiologie** - EBS je způsobena mutacemi ve více genech - dle subtypu.



# Epidermolysis bullosa congenita simplex

- **Diagnostika** je založena na histologickém vyšetření kožní biopsie, odběr čerstvého puchýře, která lokalizuje úroveň, kde puchýř vzniká. Vyšetření je doplněno imunofluorescencí- antigenní mapping (IFM) a electronovou mikroskopií. Tato vyšetření umožní určit subtyp EB.
- **DNA analýza** následuje po těchto vyšetřeních.
- **Diff.dg.** - u novorozenců a malých dětí může zahrnovat kong. aplasia cutis, pemphigus neonatorum, neonatální herpes, incontinentia pigmenti, epidermolytickou ichthyosu, lineární IgA dermatosis, pemphigoid, impetigo.

# Epidermolysis bullosa congenita simplex

- **Prenat. dg.** - analýza fetální DNA z CVS nebo PV, pokud je známá (jsou známé) kauzální mutace.
- **Dědičnost** - AD nebo AR, dle subtypu. Korektní diagnosa EBS je zásadní pro genetické poradenství.
- **Terapie** - komplexní specializovaná „centrová“ péče - minimalizace tvorby puchýřů úpravou životního stylu, snaha o minimalizaci tvorby puchýřů, ošetrovací techniky, ošetrovací materiály, desinfekce a ošetřování ran, zábrana infekcí, monitoring a léčení extrakutánních projevů.
- **Prognosa** je zcela závislá na typu a subtypu EB. Pro většinu pacientů s EBS lze očekávat normální délku života, kvalita života je nemocí často významně ovlivněna, komplikace mohou způsobit invaliditu, předčasná úmrtí.

# Epidermolysis bullosa congenita suprabasalis Acral peeling skin syndrome

- ORPHA 263534
- Synonyma : Acral PSS, Localizovaný PSS  
Prevalence : <1 / 1 000 000
- (V ČR tč. cca 30 pacientů???)
- Dědičnost : **Autosomálně recesivní**
- Začátek projevů: Dětství, novorozenecký věk  
ICD-10: Q80.8

**Epidermolysis bullosa congenita  
suprabasalis  
Acral peeling skin syndrome**

# Epidermolysis bullosa congenita suprabasalis

## Acral peeling skin syndrome

- **Acral peeling skin syndrome** (PSS) je charakterizován povrchovým olupováním především na rukou a nohou. Acral PSS je vzácné onemocnění, v databázi Orphanet uveden popis cca 40 případů v literatuře.
- **Manifestace** - brzy po narození, projevuje se povrchovým olupováním na dlaních a ploskách i na dorsální straně rukou a nohou. Po odloučení kůže zůstává nebolestivý erytém. Obvykle je zhoršení v teple a při zvýšeném pocení. Odloučení kůže může způsobit i působení vody, chladu, minimální trauma. Leze jsou obvykle nebolestivé, hojí se bez jizvení.
- **Etiologie** - některé případy jsou způsobeny mutacemi v genu TGM5 (15q15), který kóduje enzym transglutaminase-5.
- **Enzym TGM5** je exprimována v epidermis a má vliv na strukturální integritu povrchových vrstev epidermis.

# Epidermolysis bullosa congenita suprabasalis

## Acral peeling skin syndrome

- **Klinické projevy** jsou „sugestivní“ - mírná v.s. EB simplex - superficiální lokalizovaná forma.
- **Histologické vyšetření** kůže prokazuje separaci v oblasti junkce stratum granulosum-stratum corneum.
- **DNA analyza**, pokud je provedena, může prokázat mutace v genu TGM5.
- **Diferenciální dg.** - epidermolysis bullosa simplex superficialis, keratolytický zimní erythem, exfoliativní ichthyosa , keratolysis exfoliativa, plísňové infekce (dermatophytes), psoriasis a dyshidrosis.
- V současné době není známý další gen, který je spojován s PSS, i když se předpokládá, že se jedná o heterogenní skupinu onemocnění.

# Marfanův syndrom

- Multisystémové, autosomálně dominantně dědičné onemocnění pojivové tkáně s incidencí kolem 1/5000-10000.
- Přibližně 25% případů je sporadických, vzniklých v důsledku nové mutace.
- Etiologickou příčinou jsou mutace v genu pro fibrilin **FBN1** lokalizovaném na chromosomu 15, lokus 15q15-q21,1, v genu **FBN2** lokalizovaném na chromosomu 5, lokus 5q23-q31 a rovněž v genu **TGFBR2** (Transforming Growth Factor-Beta Receptor 2), lokus 3p22 a v genu **TGFBR1** (Transforming Factor-Beta Receptor 1), lokus 9q22.

# Marfanův syndrom - Klinické příznaky

- porodní délka 53 +/- 4,4,cm chlapci, 52,5+/- 3,5cm dívky
- disproporcionální vysoká postava, dlouhé končetiny
- 191,3+/- 9 cm muži,
- 175,4+/-8,2 cm ženy
- dolichocephalie, dlouhá tvář, malá čelist, retrognatie, úzké patro, nahuštěné zuby
- ektopie oční čočky a další oční anomálie, krátkozrakost, glaukom, antimongoloidní postavení očních štěrbin, časný šedý zákal



# Marfanův syndrom - Klinické příznaky

- aortální/mitrální regurgitace, mitrální prolaps, prolaps trikuspidální chlopně, předčasná kalcifikace mitrálního anulu, dilatace aorty, disekce aorty, aneurysma ascendentní aorty, dilatace plicních arterií
- pneumothorax, deformity hrudníku
- kýly, arthritida, skoliosa, kyphosa, atypický tvar pánve
- hypermobilita kloubní, kontraktury
- arachnodaktilie
- ploché nohy
- striae na kůži
- snížené množství podkožního tuku a svalové hmoty

# Neurofibromatosa typ II

- Onemocnění vzácné
- Prevalence asi **1 / 60 000**
- Výskyt neurinomů akustiku, mnohočetných Schwanomů a meningeomů
- Kožní projevy mírné
- Lokalizace genu 22q11
- Dědičnost autosomálně dominantní
- Gen NF II - 17 exonů
- DNA/RNA diagnostika - přímá sekvenace



# Neurofibromatosis typ 2 (NF2)

- Iniciální je obvykle vývoj schwannomů, které postihují vestibulární nerv a vedou k poruše sluchu až hluchotě, tinnitu a poruše rovnováhy.
- Charakteristický je vývoj mnohočetných meningeomů a schwanomů
- Schwanomomy se mohou vyskytovat v CNS, páteřním kanále nebo v periferních nervech. Časté jsou poruchy visu, katarakta.
- Asi 70% NF2 pacientů má intrakutánní nebo subkutánní kožní tumory.
- Neurofibromatosis typ 2 je AD dědičný nádorový syndrom - hereditární predispozice k tumorům



# Neurofibromatosis typ 2 (NF2)

- NF2 představuje onemocnění s komplikovanými a omezenými možnostmi terapie
- Prognóza je závislá na věku prvních projevů onemocnění, počtu a lokalizaci meningeomů i na typu příčinné mutace

# Neurofibromatosis typ 2 (NF2)

- Více než 50% reprezentují nové mutace, časté jsou delece jednoho nebo více exonů
- Asi 1/3 jsou mozaiky linie s mutací způsobující onemocnění
- K diagnóze vede klinické a neurologické vyšetření, následované genetickým poradenstvím a DNA analýzou
- Presymptomatické genetické testování je integrální součástí péče o rodiny s pacientem s NF 2
- Prenatální a pre-implantační genetická dg. je možná
- NF2 představuje onemocnění s komplikovanými a omezenými možnostmi terapie



# Genetické poradenství

- Stanovit přesnou klinickou diagnosu (ve spolupráci s dalšími odborníky)
- Klinickou diagnosu potvrdit na „molekulární úrovni“, (analýzu DNA)
- Na základě těchto vyšetření vyslovit pro rodinu genetickou prognózu se všemi důsledky - **jaké je riziko opakování nemoci v rodině?!**
- Označit příbuzné v riziku, kterým doporučíme genetické poradenství a genetické vyšetření
- **Nabídnout rodině možnosti genetické prevence**
- **Nedirektivní postup**
- **Maximum informací**
- **Postup volí rodina, genetik jej pomáhá realizovat**



# Změny v genetice

## Otazníky v hlavě klinického genetika

- Stanovení správné - suspektní diagnosy
- Potvrzení diagnosy
- Kauzální mutace vs. varianty nejasného významu a polymorfismy - interpretace výsledků laboratorních vyšetření
- Korelace genotyp vs. fenotyp
- Změny v klinickém obrazu v průběhu času (majitel dvou mutací v CFTR genu s negativním potním testem v novorozeneckém věku...CF pacient ve 4 letech - CF like,)
- Prevalence nemocí - častější nebo vzácnější (APSS, CF...)
- Prenatální - preventivní - prediktivní - presymptomatické estování...
- Nové poznatky, nové metody, nové zákony, nová pravidla...

# Změny v genetice

## Otazníky v hlavě klinického genetika

- Možnost testovat - povinnost testovat
  - Svobodný informovaný souhlas
  - Využití - zneužití
  - Legislativa
  - Finanční náročnost
- 
- Spolupráce klinických genetiků a molekulárních biologů
  - Interdisciplinární spolupráce
  - Mezinárodní spolupráce