

**Geneticky významné a časté vrozené
vývojové vady
Preventivní přístupy lékařské genetiky
Primární a sekundární genetická prevence
Eugenika.**

Renata Gaillyová

2019

Genetická onemocnění

- **Vrozené chromosomové aberace**
- **Monogenně podmíněné nemoci**
- **Mitochondriální choroby**
- **Polygenně a multifaktoriálně dědičná onemocnění – onemocnění s komplexní dědičností**

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, která se v rodině ještě neprojevila nebo dosud nevyskytla.

Charakteristika

- **onemocnění s multifaktoriální - komplexní dědičností se nevyznačují mendelovskými typy dědičnosti**
- **onemocnění vykazují familiární agregaci, protože příbuzní postiženého jedince nesou k onemocnění predisponující dispozice pravděpodobněji než nepříbuzné osoby**
- **nemoc je častější mezi blízkými příbuznými a u vzdálenějších příbuzných se stává méně častou**

Charakteristika

- **spoluúčast více genů s menším účinkem, jejich interakce, vliv zevního prostředí**
- **v patogenezi onemocnění hrají zásadní roli i negenetické faktory**
- **někdy rozdíl výskytu u pohlaví**

Faktory zvyšující riziko nemoci u příbuzných

- **Blízký příbuzenský vztah**
- **Vysoká heritabilita nemoci**
- **Pohlaví probanda (méně častý výskyt)**
- **Těžký průběh nemoci**
- **Velmi časný začátek nemoci**
- **Vícekrát opakovaný výskyt nemoci v rodině**

Některé vrozené vývojové vady a nemoci s komplexní 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 (častější u chlapců)**
- **Vrozená luxace kyčlí (častější u dívek)**
- **Diabetes mellitus – většina typů**
- **Ischemická choroba srdeční (ICHS)**
- **Epilepsie esenciální**
- **Celiakie**
- **Schizofrenie...**

Genetické poradenství v rodech s multifaktoriálním onemocněním

- **riziko rekurence (opakování) u prvostupňových příbuzných postiženého je mnohem vyšší než u vzdálenějších příbuzných**
- **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**

Prenatální vyšetření

- **UZ vyšetření**
- **vyloučení kombinace s vrozenou chromosomovou aberací nebo monogenně dědičnou nemocí – invazivní prenatální vyšetření**
- **péče o těhotnou ženu a následně novorozence – minimalizace komplikací**
- **ukončení těhotenství**

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 sy- AD
- Ellis van Creveld sy- AR
- Noonan sy - AD variabilně
- Marfan sy - AD
- Tuberosní sklerosa – AD

- Williams sy
- Di George sy
- Down sy
- Turner sy

VCC - asociace

- Vater asociace - zevní vlivy
- Charge asociace - zevní vlivy

Rozštěpy rtu a patra

**vrozená vývojová vada, kterou dnes již nemusíte
(na první pohled) vidět**

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

- 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.

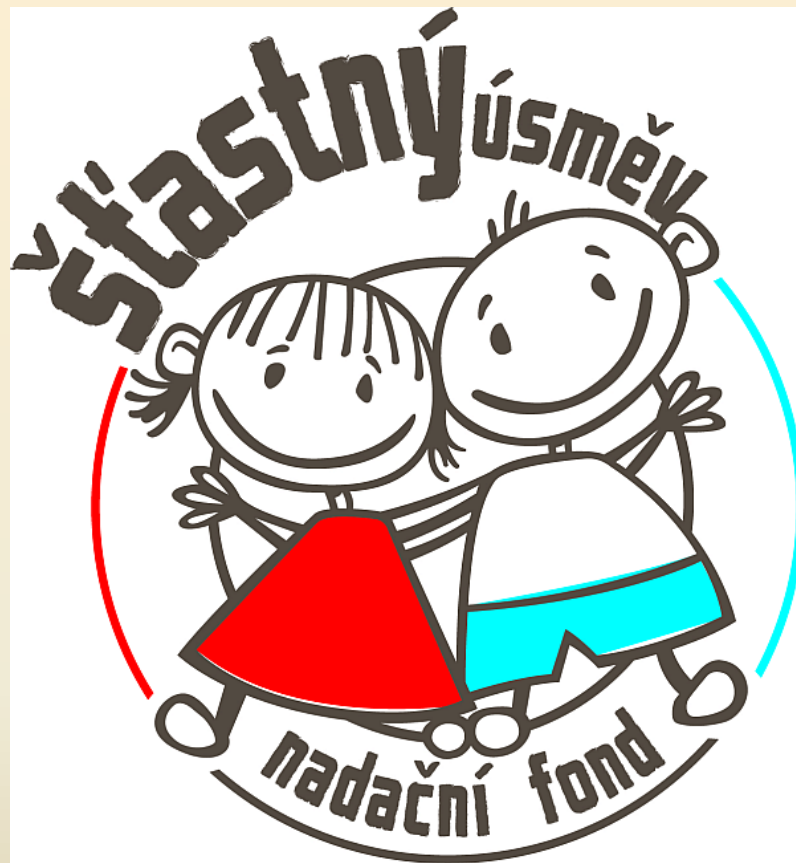
Rozštěpy rtu (CL) a patra (CP) genetická rizika

<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%	

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 nejnávštěvnějších 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.**

Sekundární prevence Prenatální diagnostika

- **UZ vyšetření - není 100% spolehlivé**
- **Informace pro rodiče**
- **Upřesnění rizika – vyloučení kombinace se známými závažnými chorobami spojenými s rozštěpem rtu event. patra**
- **Plánování dalšího postupu – konzultace možnostech**

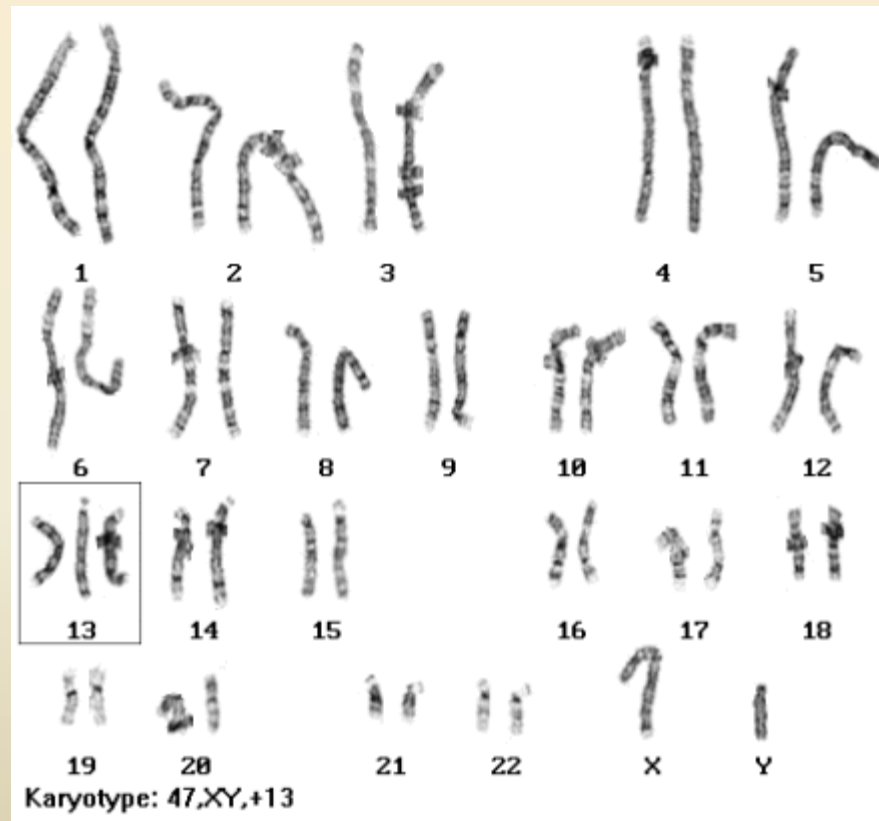
Prenatální a perinatální management těhotenství ze zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí

- 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 – kardiocentrum, dětská chirurgie, kardiologie....

Prenatální období

- Zlepšená diagnostika vrozených vývojových vad
- UZ od 10-14. týdne
- 3D rekonstrukce

Patau syndrom 47,XY,+13



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**

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

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)**

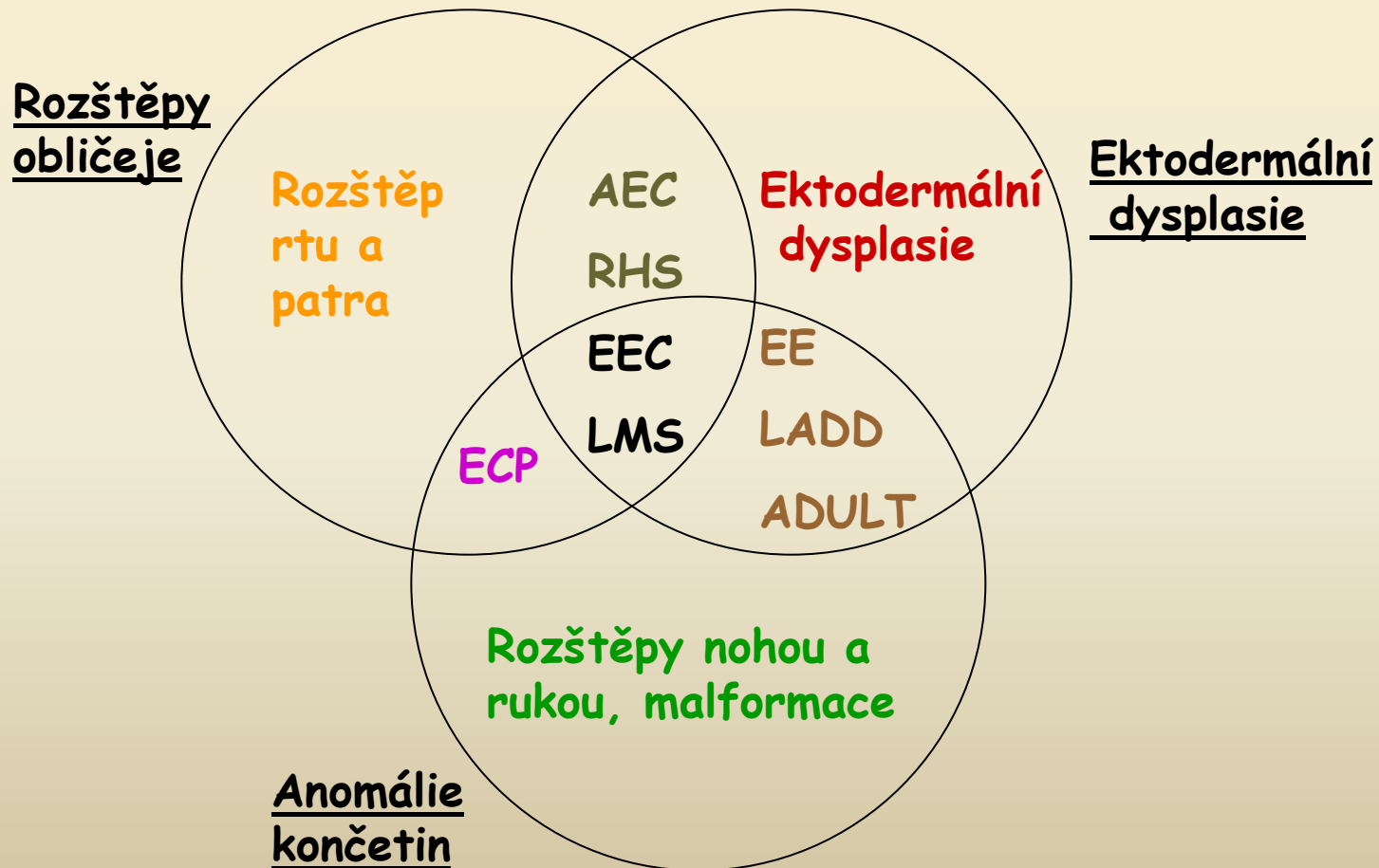
Sekvence Pierre Robin

- 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

Ectodermal dysplasia syndromes

EEC syndrome ADULT: acro-dermato-ungual-lacrima-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
- Zdá se, že většina případů má vztah k mutacím v genu TP63

AEC syndrom

Ankyloblepharon, ectodermal dysplasia, 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 dysplasia, dystrofické nehty, jemné sporé ochlupení a vlasy, normální inteligence.