

# Preventivní přístupy lékařské genetiky

# Preventivní postupy v lékařské genetice

- **Primární genetická prevence**
- **Sekundární genetická prevence**
- **Prenatální diagnostika**
  - 1. vrozených chromosomových aberací**
  - 2. monogenně podmíněných chorob**
  - 3. vrozených vývojových vad**

# Prevence v lékařské genetice

## Primární

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

## Sekundární

- Vyšetření v těhotenství – prenatální diagnostika
- Časná postnatální diagnostika

# Primární genetická prevence

- **Postupy před (optimálně plánovanou) graviditou**

# Genetické poradenství

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

# Reprodukce v optimálním věku

- S věkem **žen** stoupá riziko vzniku náhodné vrozené chromosomové aberace u potomků, hranice ???  
let
- S věkem **mužů** se může zvyšovat i riziko de novo vzniklých monogenně podmíněných onemocnění

# Rizika spojená s vyšším věkem matky

# Vrozené mutace u člověka

- **Oogenese**
- Každý haploidní oocyt je produktem asi 22 mitotických dělení během fetálního života, po kterých vstupuje do meiosis I, dokud není v čase ovulace meiosa I dokončena
- Spekulace – čím déle setrvá oocyt v meiose I, tím se zvyšuje riziko chyby při jejím dokončení – nondisjunkce = genomová mutace



# Vliv věku matky a délky gestace

(Nikolaides)

- Riziko výskytu trisomií se zvyšuje s věkem matky.
- Riziko výskytu Turnerova syndromu a triploidie se s věkem matky nemění.
- Riziko výskytu chromosomových aberací je nejvyšší v raných stádiích gestace.
- Úmrtnost plodu s +21 mezi 12.týdnem (kdy se provádí NT) a 40. týdnem grav. je cca 30 %
- Úmrtnost plodu s +21 mezi 16. týdnem (kdy se provádí biochemické vyšetření mateřského séra ve II.trimestru) a 40. týdnem je cca 20 %.
- U trisomií 18 a 13 a u Turnerova syndromu je úmrtnost plodu mezi 12. a 40. tg. cca 80 %.

# Možnosti prenatalní diagnostiky

# Vrozené mutace u člověka

- **Spermatogenese**
- **Nepřetržitý sled buněčných dělení probíhající po celý život, jejichž výsledkem je asi miliarda spermií**
- **„Copy errors“**
- **spermie je produktem:**
- **asi 200 dělení u 20ti letého muže**
- **asi 430 dělení u 30ti letého muže**
- **asi 770 dělení u 45ti letého muže**

## Frekvence nových mutací

- Např. u 27-letého muže je spermie produktem asi 300 buněčných dělení tedy – každá spermie ponese odhadem  $3 \times 10^2 \times 6 \times 10^9 \times 10^{-10} = 180$  nových mutací jako důsledek chyb při replikaci
- Odhaduje se, že novou „škodlivou mutací“ ponese asi jedna z 10 spermií

# **Riziková onemocnění, která mohou souviset s vyšším věkem otce**

- **Achondroplasie**
- **Crouzonův syndrom**
- **Apertův syndrom**
- **Mentální retardace nejasné etiologie**
- **Autismus**
- **Schizofrenie**
- **Mnohočetná endokrinní neoplasie**
- **Neurofibromatosa I**
- **Hemofilie B**

- **Achondroplazie (ACH)**
- **1964 Maroteaux-Lamy**
- **Výskyt 1 : 15 000-40 000**
- **dědičnost autozomálně dominantní**
- **90% jsou děti zdravých rodičů**
- **Starší otcové**
- **Identifikace genu FGFR3**
- **2 mutace vedoucí k záměně      jedné  
AMK (98% c.1138G-A, 1-2% c.1138G-C)**
- **Paternální původ mutací**
  
- **FGFR3 nukleotid mutovaný u ACH se  
jeví jako nejvíce mutovaný nukleotid v  
lidském genomu**

- **Neurofibromatosa I**
- **Frekvence onemocnění cca 1/3000**
- **Lokalizace 17q11.2**
- **60 exonů**
- **Dědičnost - autosomálně dominantní s téměř 100% penetrancí a velmi variabilní expresivitou**
- **Nejsou známa místa s vyšší frekvencí mutací**
- **cca 50% případů jsou nové mutace**
- **Paternální původ je především u bodových mutací**

# Možnosti prenatální diagnostiky

- **UZ prenatální vyšetření plodu**
- **Vyšetření fetální DNA v plasmě matky (achondroplasie)**
- **???**



# Prevence spontánních a indukovaných mutací

- **Zdravý životní styl**
- **Plánované rodičovství**
- **Omezení škodlivin (léky, pracovní prostředí)**

# Prevence spontánních a indukovaných mutací

- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Norma při individuálním hodnocení je do 5% aberantních buněk (hodnotíme minimálně 100 buněk)
- % ab.b. může být zvýšeno při chronické nemoci, dlouhodobé léčbě některými léky, u pracovníků v rizikovém prostředí...
- Léčit lze podáváním vitamínů (A,E,C)
- **Ne všechny vitamíny lze užívat ve vyšší dávce v graviditě !!!**

# Očkování proti zarděnkám

## Prevence infekcí

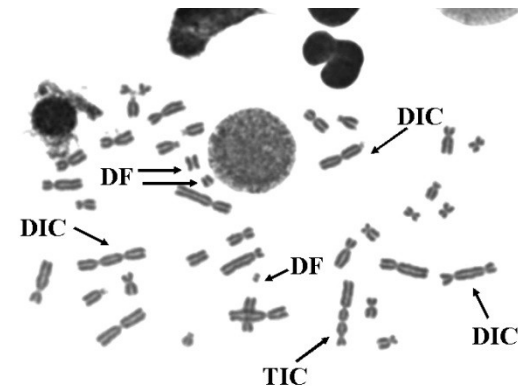
- **Prevence rubeolové embryopathie**
- **Prevence vrozené toxoplasmosy**
- **Cílené vyšetření při riziku  
infekčního onemocnění těhotných**

# Vitamínová prevence rozštěpových vad

- **Kyselina listová v dávce 0,8 mg denně 3 – 6 měsíců před plánovaným početím a do konce 12. týdne gravidity**
- **Prevence především velkých rozštěpových vad**

# Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře, případně specialisty

- Aktuální zdravotní stav
- Gynekologická preventivní péče
- Preventivní vyšetření párů s poruchami reprodukce
- Rodinná zátěž - rodinná anamnesa – rodinný lékař
- Konzultace terapie vzhledem k plánované graviditě, konzultace základního onemocnění vzhledem k plánované graviditě (epilepsie, diabetes mellitus, psychosy, hypertenze, Asthma bronchiale, Crohnova choroba,.....)
- Riziko dlouhodobé terapie – získané chromosomové aberace u ženy i muže



# Kontracepce, sterilizace, adopce

- **Kontracepce - zábrana početí dočasná při časově omezeném vlivu rizika (léčba)**
- **Sterilizace – zábrana početí při dlouhodobě vysokém (genetickém) riziku**
- **Náhradní rodinná péče  
jako možnost volby  
při vysokém genetickém  
riziku rodiny**

# Dárcovství gamet

- **Možnost dárcovství  
spermií, oocytů,  
embrya**
- **Snížení vysokého  
genetického rizika**

# **Sekundární genetická prevence**

- **Postupy v graviditě – prenatální diagnostika a časná postnatální diagnostika**



# **Sekundární genetická prevence**

## **Prenatální diagnostika**

**Prenatální diagnostika  
zahrnuje vyšetřovací postupy směřující  
k vyhledávání statisticky významné  
odchylky ve struktuře nebo funkci,  
která přesahuje hranice  
fenotypové variability**

**Prenatální diagnostika vrozených vad  
a dědičných nemocí umožňuje včasný záchyt  
a možnost v předstihu plánovat optimální  
perinatální péči.**

**V závažných případech předčasné ukončení  
gravidity.**

# Sekundární genetická prevence

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

# **Sekundární genetická prevence**

- **Předčasné ukončení těhotenství**
- **Presymptomatický screening**
- **Zábrana klinické manifestace dědičného onemocnění v pre-klinickém období**
- **Postnatální péče a terapie**
- **Retrospektivní genetické poradenství**

# Prenatální diagnostika

- **Screeningová vyšetření**
- **Cílená vyšetření**
- **Neinvazivní**
- **Invazivní**

# Neinvazivní postupy

- **UZ vyšetření**
- **Biochemické vyšetření**
- **Vyšetření fetální DNA plasmě matky**
- **NIPT/NIPS**
- **Aneuploidie**
- **Mikrodeleční syndromy**
- **Rh**
- **Pohlaví plodu (XR, XD)**
- **Monogenní nemoci**

# Screening

- **Screening znamená proces třídění**
- **Screening je v lékařství vyšetřování předem definované skupiny lidí za účelem vyhledávání chorob v jejich časných stádiích, kdy pacient ještě nemá potíže a příznaky.**



# Screening v těhotenství

- I. trimestr (10.-14.t.g.)
- NT- nuchální projasnění – UZ
- PAPP-A- s těhotenství asociovaný protein A
- FβhCH – volné beta podjednotka hCG
- **Kombinovaný screening**
  
- II. trimestr (16.-18.t.g.)
- AFP-alfafetoprotein
- total hCG – choriový gonadotropin
- uE3-nekonugovaný estriol
- **Biochemický screening**
  
- **Integrovaný screening**
- (NT + PAPP-A + AFP + total hCG + uE3)
  
- **Vyhledávání zvýšeného rizika Downova syndromu, event. Synreomu Edwards, Patau, NTD (rozštěpová vada neurální trubice, SLOS (syndrom Smith-Lemli-Opitz- AR)**

# Porovnání procenta záchytu

(Detection Rate-DR) u různých metod screeningu trizomie 21 při hodnotě falešně pozitivních záchytů 5 % (Nikolaides).

<b>Screeningová metoda</b>	<b>DR v %</b>
<b>Věk matky (MA)</b>	<b>30</b>
<b>MA a vyšetření biochemie mateřského séra v 15-18.t.g.</b>	<b>50-70</b>
<b>MA a vyšetření nuchální translucence (NT) plodu v 11-13+6. týdnu</b>	<b>70-80</b>
<b>MA a vyšetření NT plodu a volné b-hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11-13+6.týdnu</b>	<b>85-90</b>
<b>MA a vyšetření NT plodu a nosní kosti (NB) plodu v 11-13+6. týdnu</b>	<b>90</b>
<b>MA a vyšetření NT a NB plodu a volné b-hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11..13+6.tg.</b>	<b>95</b>

# UZ screening třístupňový

- **12.-20.-33.t.g.**
- **detekce poznatelných vývojových vad**
- **detekce poznatelných srdečních vad**
- **detekce nepřímých známek chromosomových aberací**
- **kontrola růstu a vývoje plodu**

# Ultrazvukový screening

- **UZ screening I. trimestru v 10-13.t.g.**
- (počet plodů, velikost, projasnění na krčku plodu, přítomnost nosní kůstky – riziko Downova syndromu, některé vývojové vady)
  
- **UZ screening II. trimestru ve 20 t.g.**
- (detekce poznatelných vrozených vývojových vad a nepřímých známek vrozených chromosomových aberací u plodu)

# UZ -prenatální kardiologie ve 20-22. t.g.

(detekce poznatelných srdečních vad)

- Vrozené srdeční vady jsou nejčastější vývojovou vadou u člověka, často spojené s dalším postižením
- Prenatální diagnostika srdečních vad vyžaduje specializovanou erudici a zkušenost
- Poznání srdeční vady u plodu umožňuje dle závažnosti modifikovat další postup (ukončení těhotenství, léčba plodu, sledování a porod na specializovaném pracovišti)

# NIPT - neinvazivní testování

- Volná fetální DNA v plasmě matky (původ fetální DNA je z placenty)
  - Detekce +21, event. +18,+13, aneuploidie gonosomů, analýza všech aneuploidií i mikródelečních syndromů
  - Vyšetření po 10.-11. týdnu těhotenství
  - Poměrně vysoká cena
  - Vysoká spolehlivost 98-99%
  - Patologický náález je nutno ověřit invazivním vyšetřením
- 
- Jiné využití:
  - RhD plodu
  - Pohlaví plodu
  - Monogenně dědičné onemocnění plodu – de novo mutace, paternální mutace, AR dědičné nemoci?

# Invazivní postupy

- **CVS** – odběr choriových klků (11.-14.t.g.)
- **AMC** – odběr plodové vody (15+ -18.t.g.)
- **Kordocenteza** – odběr fetální krve z pupečníku (po 20.t.g.)
- **Placentocenteza**

# **Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika**

- **Vyšetření karyotypu plodu**
- **Vyšetření mikrolecí – submikroskopických změn na chromosomech (FISH, MLPA, arrayCGH)**
- **DNA analýza monogenně podmíněných onemocnění**



# Prenatální vyšetření metodou QF PCR

- vyšetření nejčastějších početních změn chromosomů 13, 18, 21, X a Y (15,16,22)
- výsledek za 24-48 hodin
- **Indikace:**
  - vysoké riziko
  - časová tíseň
  - neúspěšná kultivace
  - potracené plody
  - na žádost pacientky (za úhradu)

# Indikace k invazivní prenatal. dg.

- Patologický výsledek biochemického screeningu
- Patologický UZ nález u plodu
- Nosičství balancované chromosomové aberace u rodičů
- Vrozená chromosomová aberace v rodině, v předchozím těhotenství
- Monogenně dědičné onemocnění v rodině
- ??? Věk rodičů – ženy nad 35 let, součet věku partnerů nad 70-75 let, muži nad ?? 45 ?? let, nové mutace (Achondropalsie, NF)
- ??? IVF/ICSI...

# Prenatální dg. monogenně podmíněných onemocnění

- **Cílené vyšetření**
- **Předvyšetření rodiny**
- **Náhodně většinou jen při UZ susp. patologii – CF, achondroplasia...**

# Preimplantační genetická diagnostika -PGD

- Jedná se o časnou prenatální diagnostiku, která je vázaná na techniky umělého oplodnění.
- PGD je metoda umožňující genetickým vyšetřením buněk odebraných z vyvíjejícího se embrya odhalit genetické abnormality budoucího plodu.
- K transferu do dělohy lze vybrat pouze embrya bez genetické zátěže.
- Před provedením PGD doporučujeme prekoncepční genetické vyšetření partnerů dle anamnézy.

# Preimplantační genetická diagnostika

- IVF
- **preimplantační genetický screening**
- aneuploidie
- (array-CGH, karyomapping, dříve FISH)
- **preimplantační genetická diagnostika**
- **strukturní chromosomové aberace – rodiče nosiči  
balancované aberace**
- **monogenní choroby cíleně dle RA**

# PGS / PGD

- **alternativa k prenatální diagnostice**
- **prevence potratů indikovaných na základě výsledku invazivní prenatální dg.**
- **preventivní a cílená diagnostika určité geneticky podmíněné nemoci**
- **selekce embryí pro IVF u párů s rizikem genetické choroby**
- **dnes obvykle vyšetření 6-8 buněk embrya v den 5, dříve jedna max. dvě blastomery v den 3**

# PGD

- **Metoda, která umožňuje rizikovým párům mít nepostížené dítě, bez nutnosti využívat klasickou prenatální diagnostiku, která s sebou nese možnost / nutnost rozhodování o ukončení gravidity**

# PGD

- **PGD se používá především pro páry s vysokým rizikem přenosu přesně stanovené genetické anomálie na potomstvo**
- **PGD zahrnuje genetické vyšetření embryí po IVF ve snaze o identifikaci normálních embryí vhodných k transferu (ve vztahu k uvedené genetické anomálii)**



# PGD pacienti

- **ověření plánované genetické analýzy před zahájením hormonální stimulace (IVF cyklus)**
- **vývoj specifického „designu“ pro každý pár – při PGD pro monogenně dědičná onemocnění nebo strukturní chromosomové aberace**
- **reprodukční poradenství, případně doplňující vyšetření**

# In vitro fertilizace - IVF

- **optimální počet oocytů**
- **kryokonzervace**
- **u fertálních párů zábrana spontánní gravidity**
  
- **specifický informovaný souhlas pro PGD pro každou plánovanou diagnostickou metodu včetně rizika možné chyby a doporučení klasické prenatální diagnostiky**

# Požívané buňky, biopsie embrya

- polární tělíška
- blastomery (den 3)
- buňky trophoectodermu (den 5) + zamražení embryí

# Výhody PGD

- **časná detekce genetických vad**
- **zvýšení pravděpodobnosti úspěšného transferu a tím i úspěšné gravidity**
- **snížení rizika spontánního potratu výběrem embrya bez chromosomové aberace / geneticky podmíněné choroby**
- **snížení potřeby ukončení gravidity z genetické indikace**
- **snížení psychické zátěže pro rodiče**

# Nevýhody PGD

- „časová tíseň“ ???
- finanční náročnost metody
- malé množství materiálu
- nutnost IVF i u fertálních párů
- nutno doporučit vždy kontrolu klasickými metodami pro možné (malé) riziko diagnostického omylu
- neodhalení případného mozaicismu
- etické hledisko
- náročnost na tým, pracoviště a správnou laboratorní praxi

# **Prenatální a perinatální management těhotenství se zjištěnou vývojovou vadou nebo dědičnou nemocí plodu**

- 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....

# 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!**

# **Prenatální diagnostika**

**Zákon ČNR č. 66/1986 o umělém přerušení  
těhotenství**

**Vyhláška MZd 75/86**



## Paragraf 2

- **Po uplynutí délky 12. týdnů lze uměle přerušit těhotenství, jen je-li ohrožen život ženy nebo je prokázáno těžké poškození plodu nebo že plod je neschopen života.**
- **Svědčí-li pro umělé přerušování těhotenství genetické důvody, lze uměle přerušit těhotenství nejpozději do dosažení 24 týdnů těhotenství.**

# 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**

# Postnatální péče a terapie

- **časná diagnostika**
- **dispenzarizace**
- **specializovaná péče**
- **interdisciplinární spolupráce**

# Novorozenecký screening do 10/2009

- **Fenylketourie**
- **Kongenitální hypothyreosa**
- **Kongenitální adrenální hyperplasie**
  
- **Ortopedické vyšetření luxace kyčelních kloubů**
- **Screening vrozeného šedého zákalu**
- **Screening poruchy sluchu**

# Novorozenecký screening

13 screenovaných nemocí od 10/2009

- **Endokrinní onemocnění**
- **Kongenitální hypothyreosa**
- **Kongenitální adrenální hyperplasie – CAH**

# Novorozenecký screening screenované nemoci od 10/2009

- **Dědičné poruchy metabolismu**
- **Fenylketonurie (PKU, HPA)**
- **Leucinóza**
- **MCAD**
- **LCHAD**
- **VLCAD**
- **Def.karnitinpalmitoyltransferázy I a II**
- **Def.karnitinacylkarnitranslokázy**
- **Glutarová acidurie**
- **Izovalerová acidurie**

# Onemocnění vyhledávaná v rámci novorozeneckého laboratorního screeningu od 6/2016

## b) dědičné poruchy metabolismu (DPM)<sup>2</sup>

1. argininémie (ARG)
2. citrulinémie I. typu (CIT)
3. deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin se středně dlouhým řetězcem (MCAD)
4. deficit acyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s velmi dlouhým řetězcem (VLCAD)
5. deficit biotinidázy (BTD)
6. deficit 3 – hydroxyacyl-CoA dehydrogenázy mastných kyselin s dlouhým řetězcem (LCHAD)
7. deficit karnitinpalmitoyltransferázy I (CPT I)
8. deficit karnitinpalmitoyltransferázy II (CPT II)
9. deficit karnitinacylkarnitranslokázy (CACT)
10. fenylketonurie (PKU) a hyperfenylalaninémie (HPA)
11. glutarová acidurie typ I (GA I)
12. homocystinurie z deficitu cystathionin beta-syntázy (CBS), pyridoxin non-responzivní forma
13. homocystinurie z deficitu methylenetetrahydrofolátreduktázy (MTHFR)
14. izovalerová acidurie (IVA)
15. leucinóza (nemoc javorového sirupu, MSUD)

# Novorozenecký screening screenované nemoci od 10/2009

- **Jiné**
- **Cystická fibrosa**
  
- **kumulativní riziko všech screenovaných  
onemocnění 1/1200**
  
- **[www.novorozeneckyscreening.cz](http://www.novorozeneckyscreening.cz)**



# Presymptomatický screening

- **choroby s pozdním nástupem příznaků**
- **hereditární nádorová onemocnění**

# Preventivní programy

- preventivní program - zdravé rodičovství
- konzultace s klinickým genetikem, sestavení třígeneračního rodokmenu na základě anamnesy
- vyšetření karyotypu
- vyšetření získaných chromosomových aberací
- vyšetření nosičství dispozice pro cystickou fibrosu (nosiči v ČR asi 1/30-40)
- vyšetření nosičství dispozice pro spinální svalovou atrofii (nosiči v ČR asi 1/60-80)

# Problémy - Konflikty

- **prenatální diagnostika neodhalí veškerá onemocnění**
- **„dokonalé dítě“**
- **„kosmetické“ problémy**
  
- **vyloučení závažného postižení se zvýšeným rizikem pomocí cílené prenatální diagnostiky nevyloučí narození dítěte s jinou závažnou nemocí**