

Rozštěpy rtu a patra
Vrozená vývojová vada, kterou dnes
již nemusíte (na první pohled)
vidět
Pohled genetika



Renata Gaillyová, OLG FN Brno

Lékařská genetika

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

Specializované týmy

- Specializované týmy mají za cíl zlepšit diagnostiku, léčebnou péči a informovanost o vzácných a geneticky podmíněných 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...

Genetická onemocnění



- Vrozené chromosomové aberace

- Monogenně podmíněné nemoci

- Mitochondriální choroby



- Polygenně a multifaktoriálně dědičná onemocnění - onemocnění s komplexní dědičností



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 nemocí, u kterých může být jedním z příznaků rozštěp rtu a/ nebo patra
- Vrozené chromosomové aberace - především trisomie +13 event. +18, mikroleční syndromy,...
- Genetické syndromy asociované s CL/CP/CLP (van der Woude sy, EEC sy, Pierre Robin sequence...)

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 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, mají bezpečnostní pásmo široké.
- 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 kyseliny listové v prvních 3 měsících gravidity.

Primární prevence

- Plánované rodičovství
- Chránit před škodlivinami
- Úprava životosprávy
- 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% spolehlivé)
- Informace pro rodiče
- Upřesnění rizika, vyloučení kombinace se známými závažnými chorobami spojenými s rozštěpem rtu event. patra
- plánování dalšího postupu - konzultace o 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 (neonatolog, plastický chirurg, anesteziolog,..)
- Plánovaný porod na pracovišti s intenzivní a specializovanou péčí o novorozence s vývojovou vadou

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%	

Některé syndromy s CL/P

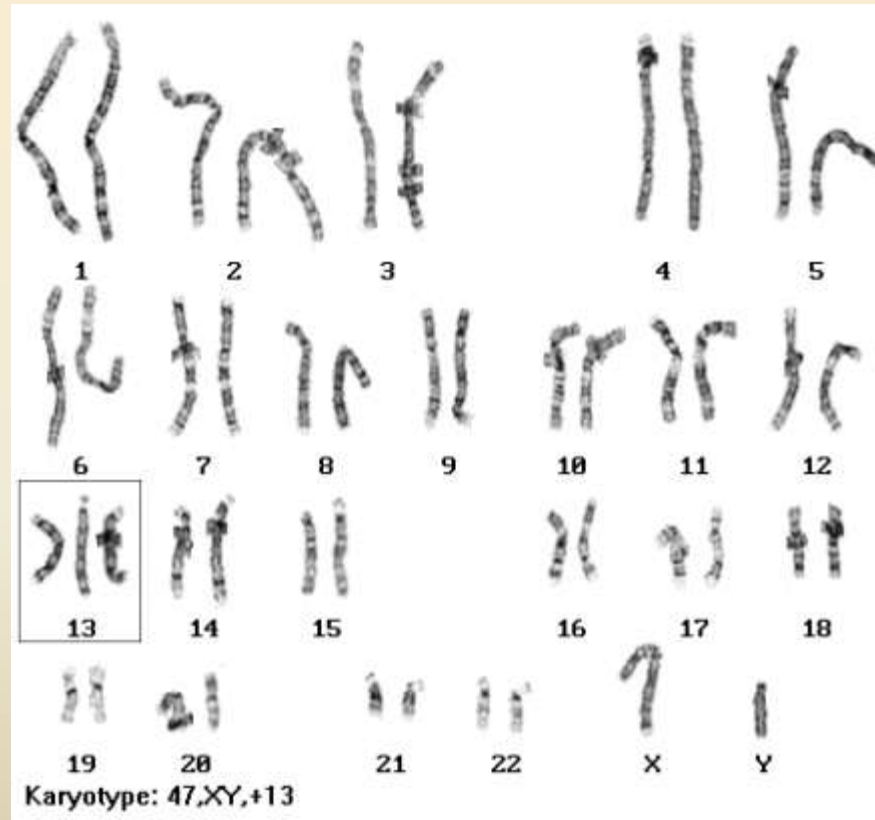
- Trisomie 13 - Patau syndrom
- Van der Woude syndrom
- Pierre Robin syndrom
- EEC syndrom
- AEC syndrom

Patauův syndrom + 13

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



Patauův syndrom 47,XY,+13



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 faktior 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

Van der Woude syndrom



Sekvence Pierre Robin

- Glosoptosis - vzadu posazený kořen jazyka
- Micrognathia - malá dolní čelist
- Rozštěp patra
- Poruchy krmení 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

Sekvence Pierre Robin



EEC syndrome

- ECTRODACTYLY, ECTODERMAL DYSPLASIA, AND CLEFT LIP/PALATE SYNDROME 1; EEC1
- 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

- AD dědičnost

EEC syndrome



AEC syndrom (Hay-Wells sy)

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, hyperkeratosis, hyperpigmentace, částečná anhidrosis - hypohydrotická ektodermální dysplasie, dystrofické nehty, jemné sporé ochlupení a vlasy, normální inteligence.

AEC syndrom (Hay-Wells sy)

