

# Preventivní postupy v lékařské genetice



**Renata Gaillyová**  
**Brno 2012**

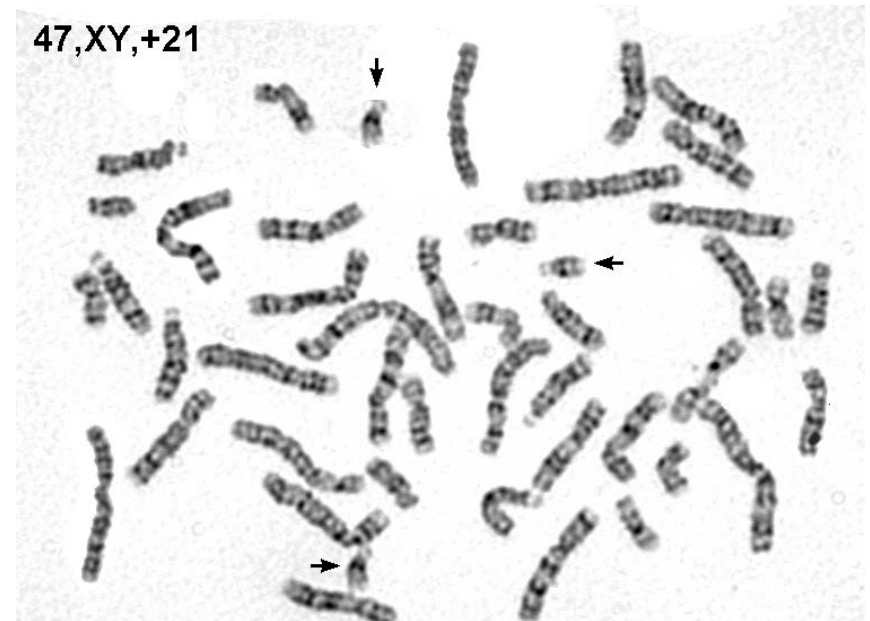
**Lékařská genetika  
je široce interdisciplinární obor  
preventivní medicíny.**

**Lékařská genetika se podílí na  
včasné diagnostice, léčení a  
prevenci geneticky podmíněných  
onemocnění a vrozených  
vývojových vad u člověka.**

Základním rysem je preventivní zaměření lékařské genetiky, v návaznosti na další medicínské obory se lékařská genetika snaží o ovlivnění lidské reprodukce a zdravý vývoj nové generace.

# Prevence v lékařské genetice

- Primární
- Sekundární



# Primární genetická prevence

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

# Primární genetická prevence

- Genetické poradenství
- Reprodukce v optimálním věku
- Prevence spontánních a indukovaných mutací
- Očkování proti rubeole, prevence infekcí
- Prekoncepční a perikoncepční péče
- Vitamínová prevence rozštěpových vad

# Primární genetická prevence

- Prekoncepční konzultace ošetřujícího lékaře nebo specialisty
- Vyšetření získaných chromosomových aberací
- Kontracepce
- Sterilizace
- Adopce
- Dárcovství gamet

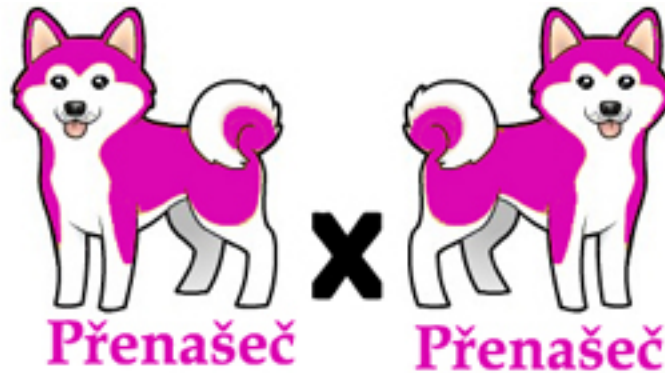
# Genetické poradenství

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



# Genealogie

*Rodiče:*



*Potomci:*



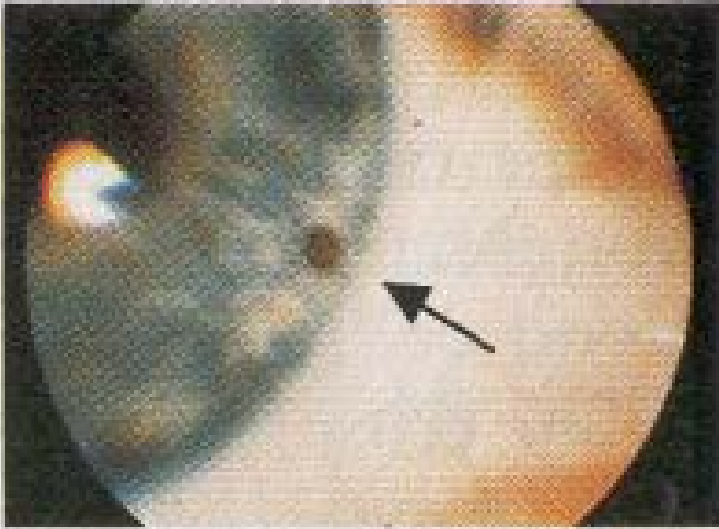
# Reprodukce v optimálním věku

- S věkem ženy 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 (NF 1, achondroplasia)

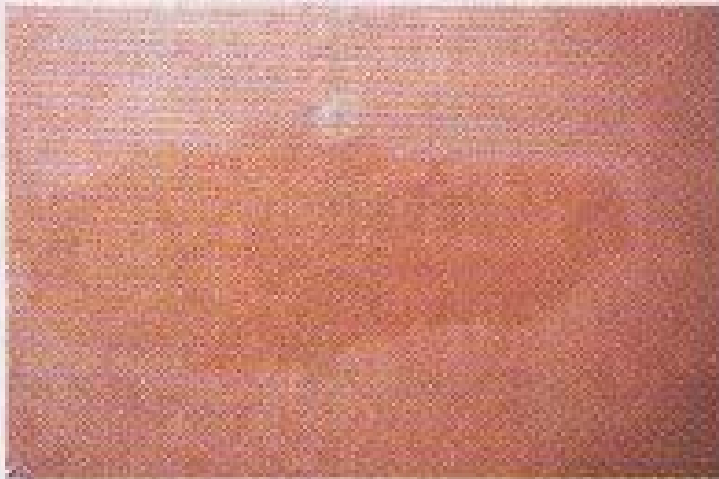


# Neurofibromatosa 1

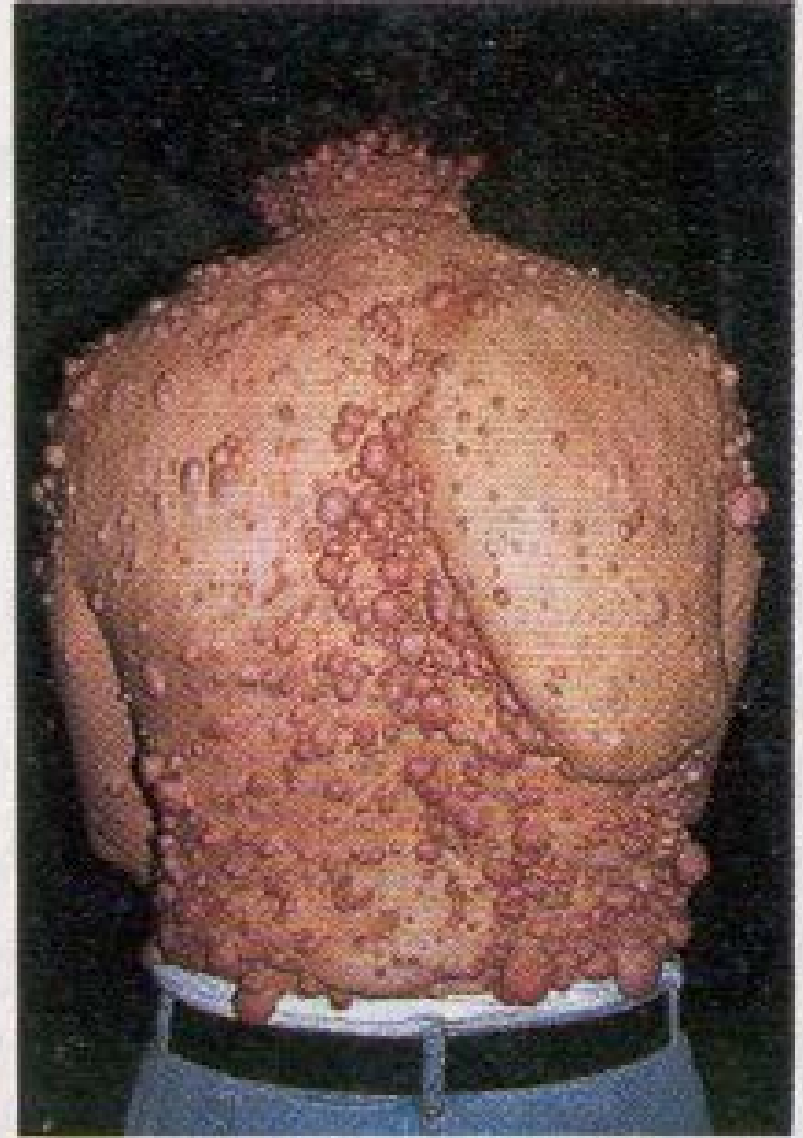
- AD dědičnost
- Nové mutace asi v 50 %
- Prevalence 1/4000 - 5000



1. Lisch nodule



2. Café-au-lait spot



3. Neurofibromas

# Achondroplazie (ACH)

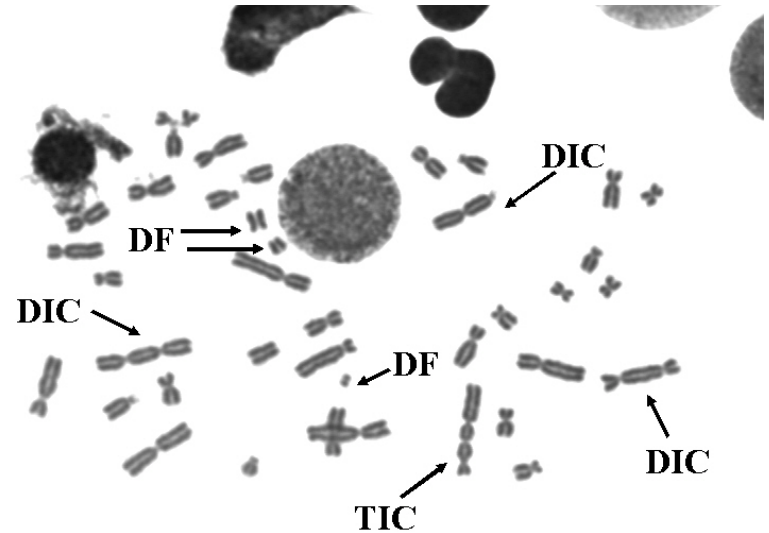
- 1964 Maroteaux-Lamy
- Výskyt 1 : 15 000-40 000
- dědičnost autozomálně dominantní
- 90% jsou děti zdravých rodičů
- **Starší otcové**
- Identifikace genu FGFR3
- 2 mutace vedoucí k záměně jedné AMK (98% c.1138G-A, 1-2% c.1138G-C)
- **Paternální původ mutací**
- FGFR3 nukleotid mutovaný u ACH se jeví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



První znázornění  
achondroplázie  
v odborné literatuře  
z roku 1791

# Prevence spontánních a indukovaných mutací

- Zdravý životní styl



- Plánované rodičovství
- Omezení škodlivin (léky, pracovní prostředí)

# Očkování proti zarděnkám

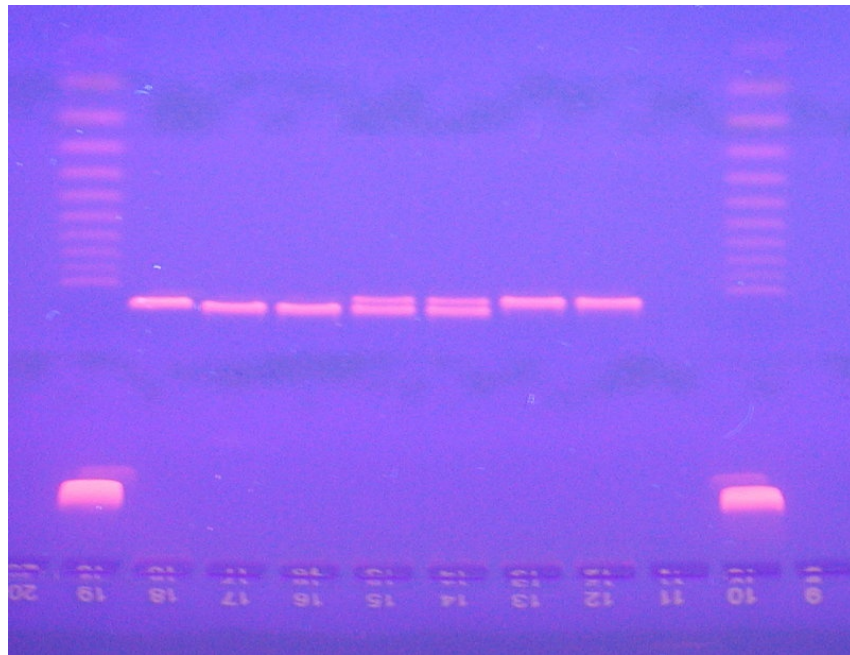
## Prevence infekcí

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



# Prekoncepční a perikoncepční péče

- Především gynekologická preventivní péče
- Preventivní vyšetření párů s poruchami reprodukce





# 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
- 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

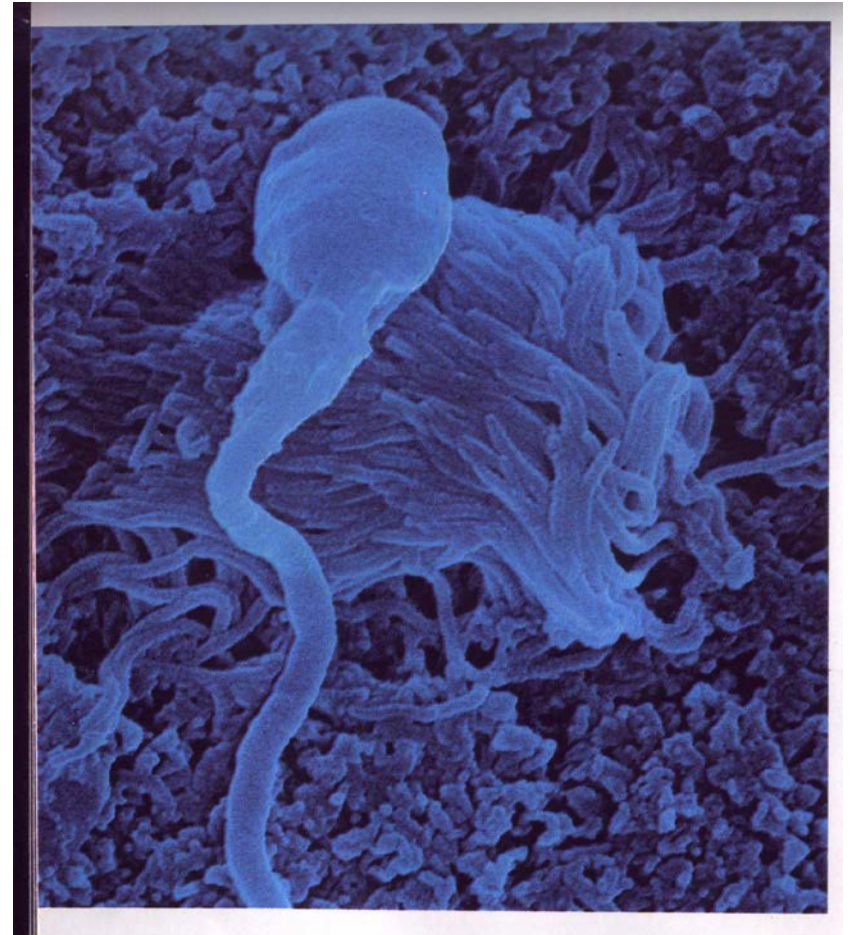
- **Kontracepce** - zábrana početí dočasná při časově omezeném vlivu rizika (léčba)
- **Sterilizace** - zábrana početí při dlouhodobě vysokém riziku postižení u potomků

# Adopce

- Náhradní rodinná péče jako možnost volby při vysokém genetickém riziku rodiny

# Dárcovství gamet

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



# Rodinná prevence

- Informace pro rodinné příslušníky
- Vytypování osob v riziku
- Doporučení jejich genetického vyšetření

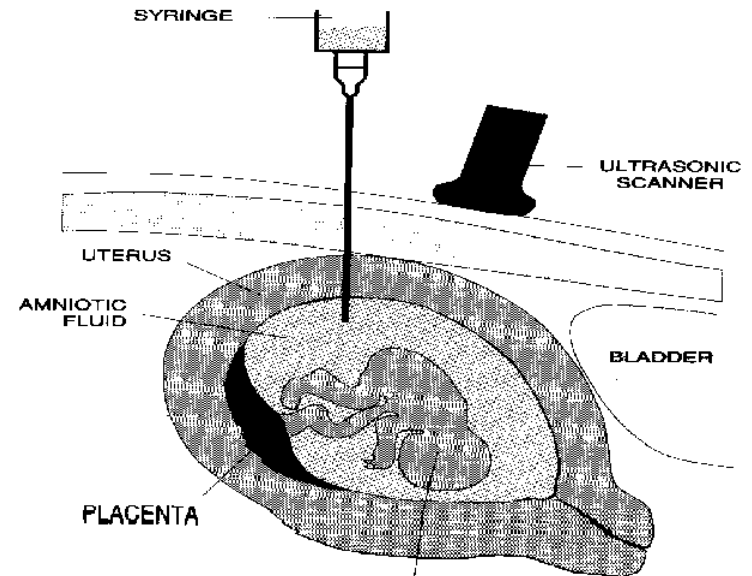


# Genetické vyšetření před plánováním rodičovství ???

- Známe svůj zdravotní stav?
- Známe zdravotní stav svého partnera?
- Známe zdravotní stav svých příbuzných?
- Známe zdravotní stav příbuzných partnera?

# Sekundární genetická prevence

- Postupy v graviditě -  
prenatální diagnostika a  
postnatální diagnostika





# Sekundární genetická prevence

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

# Sekundární genetická prevence

- Předčasné ukončení těhotenství
- Postnatální screening
- Presymptomatický screening
- Zábřana klinické manifestace dědičného onemocnění v předklinickém období
- Postnatální péče a terapie
- Retrospektivní genetické poradenství

# Genetická prevence

- Primární a sekundární genetická prevence se snaží snížit riziko výskytu některých vrozených chromosomových aberací, vrozených vývojových vad, případně monogenně dědičných onemocnění.
- Někdy dokážeme odhalit riziko opakovaného výskytu genetického onemocnění.
- Možností, jak odhalit riziko prvního výskytu vzácného dědičného onemocnění v rodině, je však stále velmi málo.

# Vzácná onemocnění

- Rare disease
- Orphan
- ...život ohrožující nebo chronicky invalidizující onemocnění postihující ne více než pět z 10 000 osob v EU
- komplexní, převážně dědičná či vrozená onemocnění s nízkým výskytem v populaci, která mají dopad na kvalitu života a sociální začlenění pacienta, popřípadě ohrožují jeho život
- přestože jsou jednotlivá onemocnění vzácná, ve svém souhrnu způsobují až 8% morbidit a mortalit v rámci EU
- většinou neexistuje kauzální léčba, nicméně vhodnou péčí je možné prodloužit délku života a zlepšit jeho kvalitu

# Vzácná onemocnění

- Prevalence 1:2 000 obyvatel
- Je odhadováno 5000-8000 diagnóz s touto definicí
- Odpovídá cca 5% obyvatel
- Německo asi 4 000 000, ČR asi 500 000
- Většinou chronické, progresivní, degenerativní, život ohrožující / život zkracující, poškozující kvalitu života

# Vzácná onemocnění

- 50% postihuje děti
- 80% má genetický základ
- Neexistuje obvykle účinná možnost léčby
- Často opožděná diagnóza
- Špatná informovanost pacientů i lékařů
- Sociální vytěsnění

# EURODIS

## Rare Disease Europe

- Evropská organizace pro vzácná onemocnění
- Představuje 310 organizací pro vzácná onemocnění z 34 zemí, z nichž 23 jsou členskými státy EU
- Cca 30 000 000 pacientů postižených vzácným onemocněním v EU
- Potřeba Center expertízy a Evropské referenční sítě pro vzácná onemocnění
- <http://www.rarediseaseday.org/>

# RARE DISEASE DAY

- Poslední únorový den je věnován vzácným onemocněním. Tento den je slaven mezinárodně, 2012 již popáté. Téměř ve všech zemích Evropy, severní Ameriky nebo Číny probíhají různé akce na podporu osob se vzácnými onemocněními.
- **Mottem pro rok 2012 je solidarita aneb sami vzácní, spolu silní.**



# 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 umožňuje  
optimalizaci péče  
o těhotnou ženu, resp. plod  
se zjištěnou vrozenou vadou nebo  
dědičnou nemocí  
a v předstihu plánovat optimální  
perinatální péči o novorozence.**

**V závažných případech lze vyhovět přání  
rodičů těhotenství předčasně ukončit.**

# Genetické poradenství v těhotenství

- **prospektivní (i retrospektivní) genetické konzultace**
- **aktuální komplikace gravidity**
- **konzultace staršího problému v rodině až v probíhajícím těhotenství**

# Prenatální diagnostika

- Screeningová vyšetření
- Cílená vyšetření
- Neinvazivní
- Invazivní



# Neinvazivní postupy

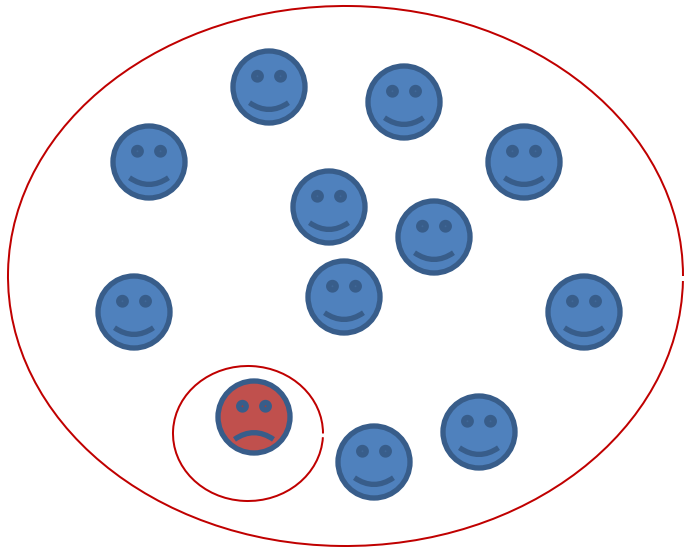
- UZ vyšetření
- Biochemické vyšetření krve matky
- Vyšetření fetální volné DNA plodu v krvi matky



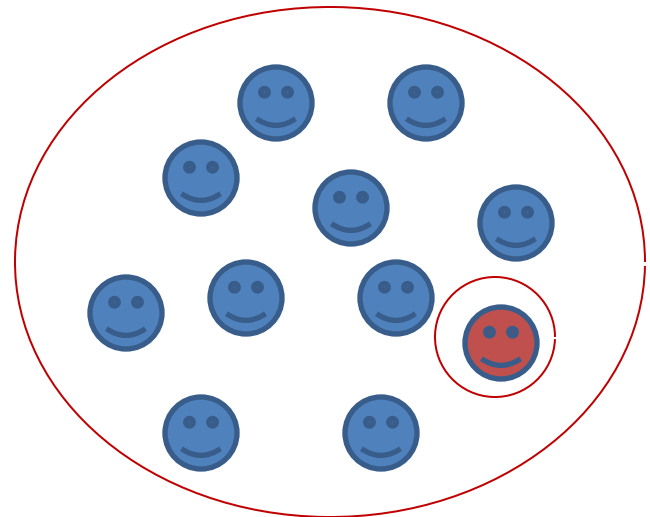
# Screening

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

# Populační screening



# Selektivní screening





# Screening v těhotenství

- I. trimestr (10.-14.t.g.)
- NT- nuchální projasnění - UZ
- PAPP-A- s těhotenstvím asociovaný protein A
- FβhCH - volná beta podjednotka hCG
- **Kombinovaný screening**



# Screening v těhotenství

## Biochemický screening

- II. trimestr (16.-18.t.g.)
- AFP-alfafetoprotein
- total hCG - choriový gonadotropin
- uE3-nekonjugovaný estriol



# Screening v těhotenství

- Integrovaný screening
- I. + II. Trimestr
- (NT-UZ + PAPP-A + AFP + total hCG + uE3)
- Vyhledávání zvýšeného rizika Downova syndromu, event. +18, +13, rozštěpu neurální trubice (NTD) a syndromu Smith-Lemli-Opitz (SLOS)



# Screening v těhotenství

- Především určení rizika Downova syndromu u plodu
- Riziko Downova syndromu u plodu - 1/??
- Riziko Downova syndromu vzhledem k věku těhotné 1/??
- Ve II. trim. - riziko NTD (rozštěpy neurální trubice)
- Event. riziko sy Edwards, sy Patau, SLOS

Příklad negativního výsledku - I. trimestr

Screening negativní

Riziko DS 1/1400 v termínu

Riziko DS pouze vzhledem k věku 1/980 (30.1 let)

Příklad negativního výsledku - II. trimestr

Screening negativní

Riziko DS 1/4700

Riziko k věku 1/1200 (27,8 let)

Riziko NTD 1/2200



# Downův syndrom - 47,XX,+21



# Morbus Down

- cca 1/800 novorozenců, 1/28 - SA,
- chlapci:dívky - 3:2
- Asi 75% plodů s trisomií 21 se potratí
- Asi 95%- prostá trisomie, asi 5% translokace, mozaiky
- asi 1/3 srdeční vada,
- typická vizáž obličeje, malá postava, mentální retardace, příčná dlaňová rýha, snížené svalové napětí, časté infekce, častější vznik akutní lymfatické leukemie, další vývojové vady
- Prenatálně UZ zjistitelné abnormality
- brachycephalie, kratší končetiny, zvětšené nuchální projasnění, vrozená srdeční vada, nepřítomnost nosní kosti, dopplerometrická flowmetrie ductus venosus...

# Závislost na věku matky

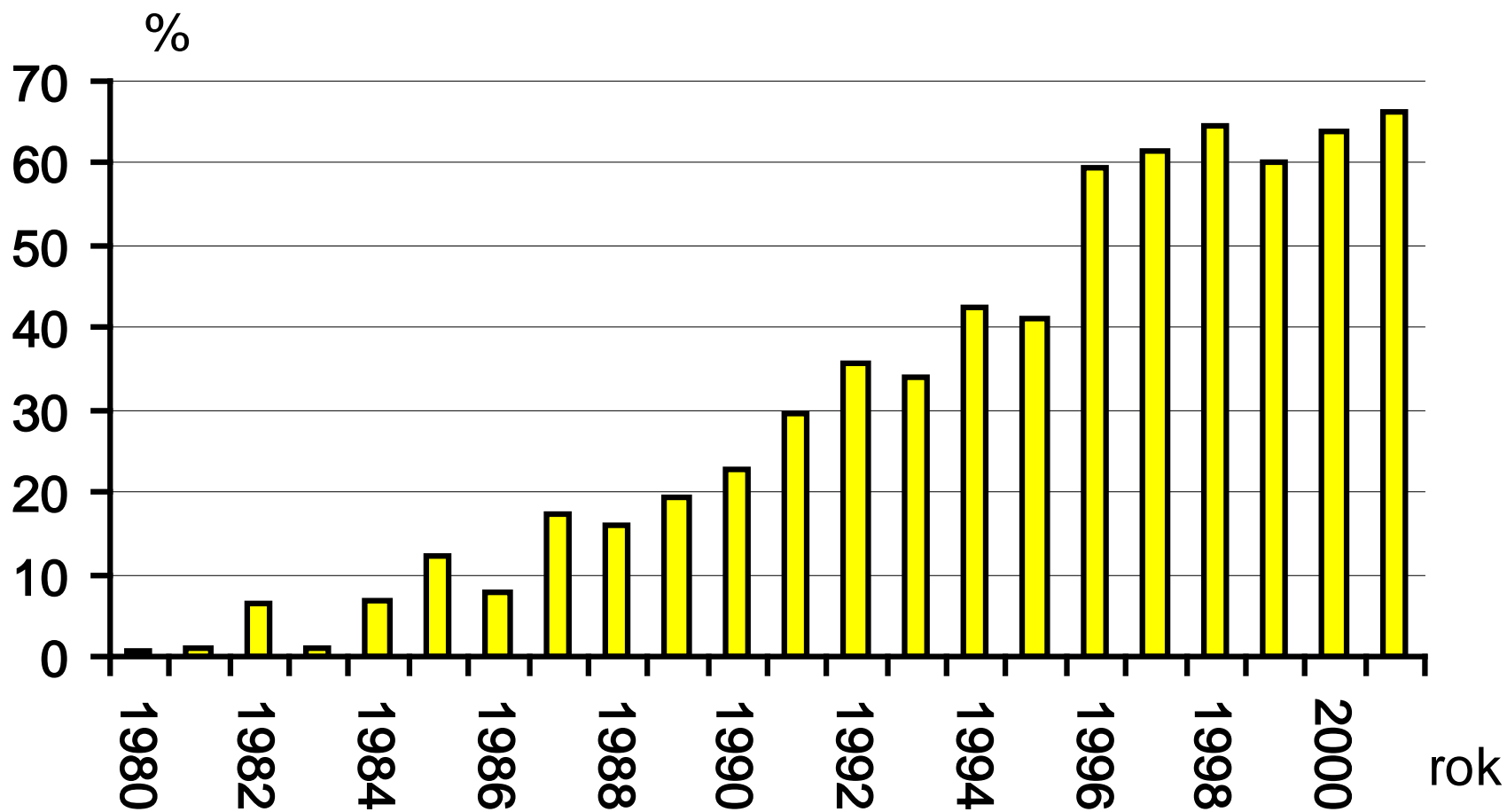
<u>Věk matky</u>	<u>riziko M. Down v %</u>
• 20-24	pod 0,1
• 35	0,4
• 40	1,3
• 45	4,4
• 47	7,0

# Vliv věku matky a délky gestace (Nikolaides)

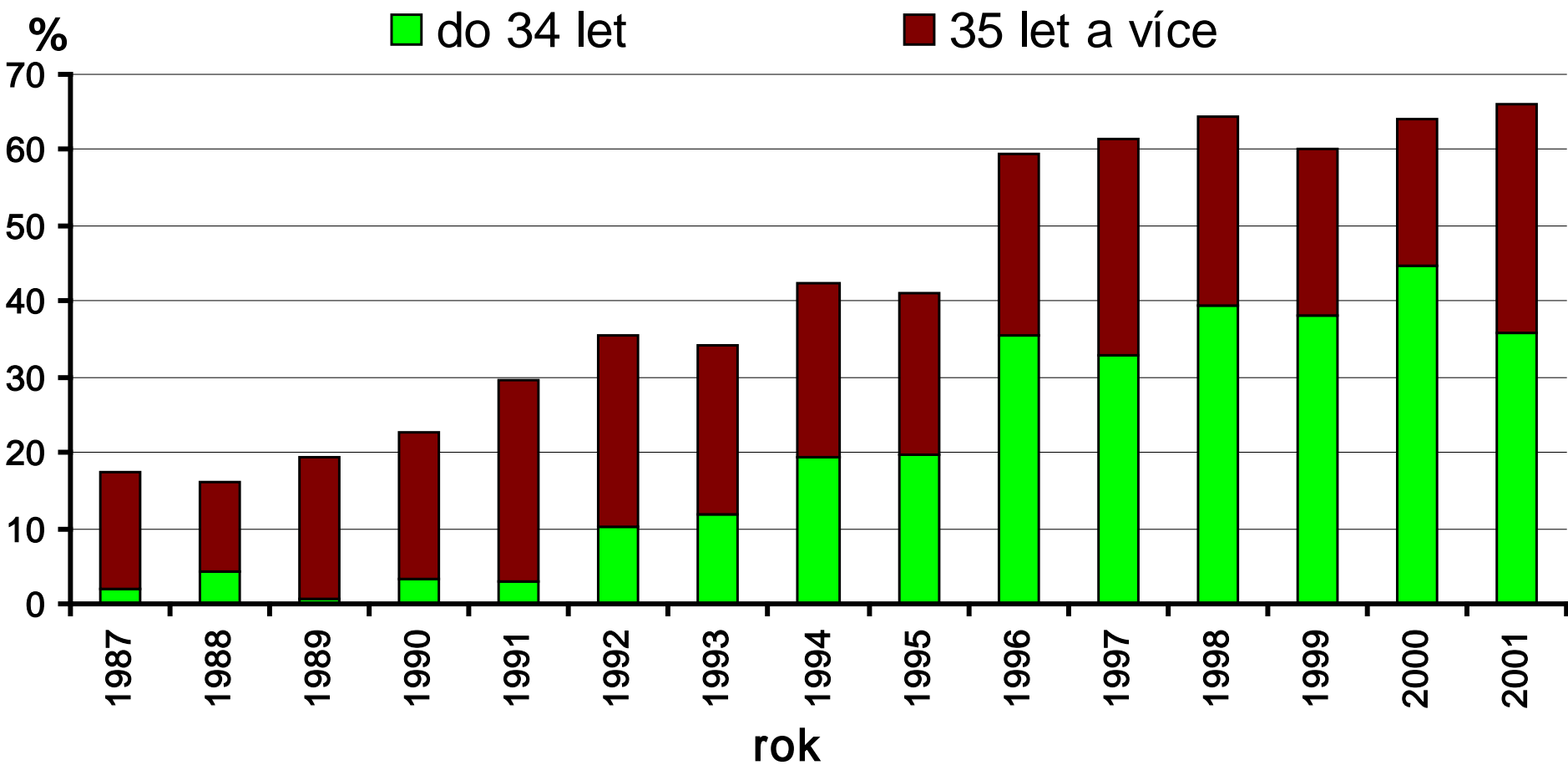
- Riziko výskytu trisomií se zvyšuje s věkem matky.
- Riziko výskytu Turnerova syndromu a triploidie se s věkem matky nemění.
- Riziko výskytu chromosomových aberací je nejvyšší v raných stádiích gestace.
- Úmrtnost plodu s +21 mezi 12. (kdy se provádí NT) a 40. týdnem je cca 30 %
- Úmrtnost plodu s +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 %.



# Efektivita prenatální diagnostiky Downova syndromu v České republice 1980 - 2001



# Efektivita prenatální diagnostiky Downova syndromu podle věku, v České republice 1980 - 2001



# Porovnání procenta záchytu

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

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

# Ultrazvuk screening třístupňový

- 12. -20. -33. týden gravidity
- 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)
- **UZ screening II. trimestru ve 20 t.g.**  
(detekce poznatelných vrozených vývojových vad a nepřímých známek vrozených chromosomových aberací u plodu)

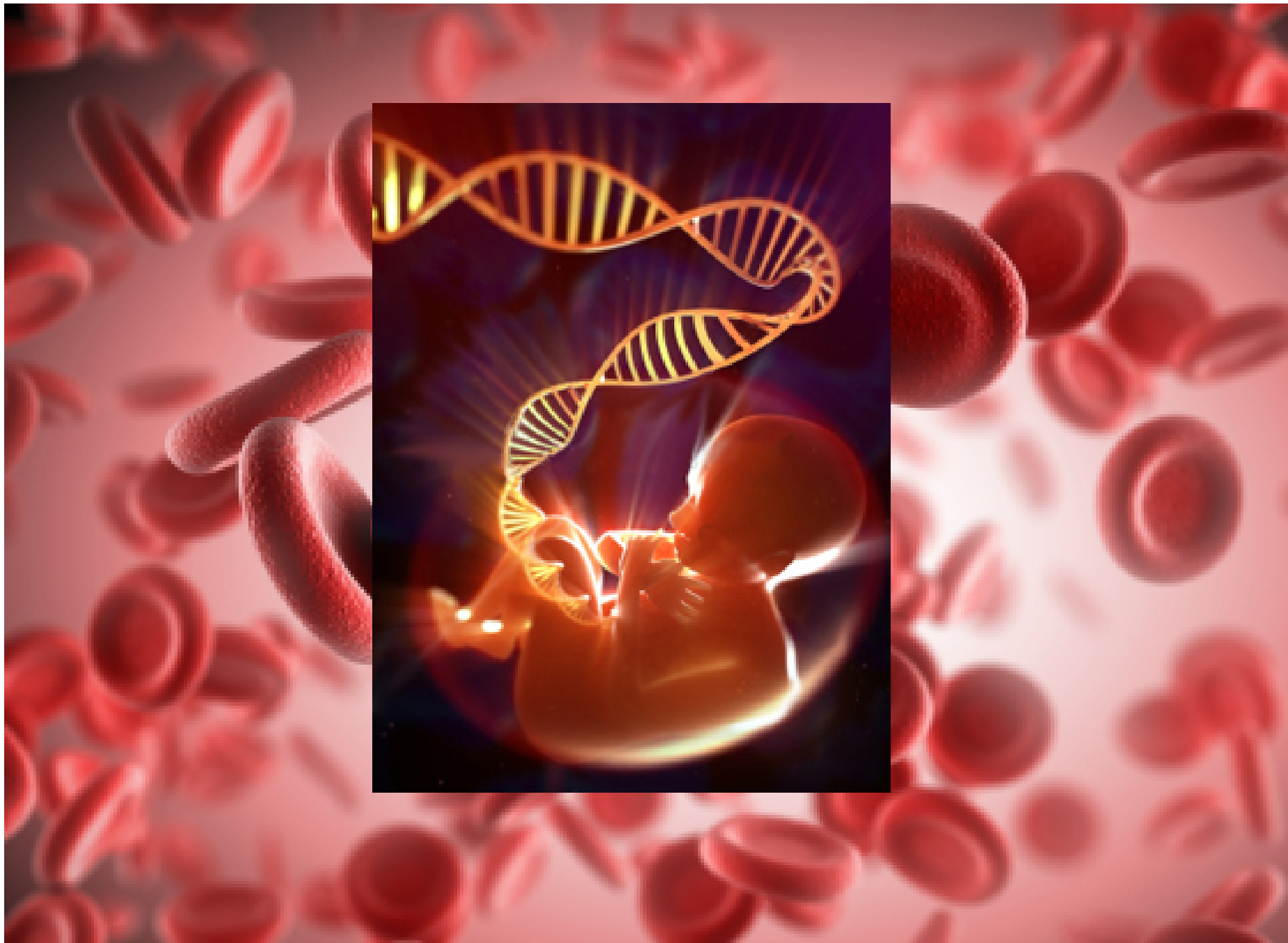
# UZ -prenatální kardiologie ve 21.t.g.

(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)
- <http://www.prenatalni-kardiologie.estranky.cz/>

# Prenatální a perinatální management těhotenství ze 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....





# Vyšetření volné fetální DNA v krvi matky

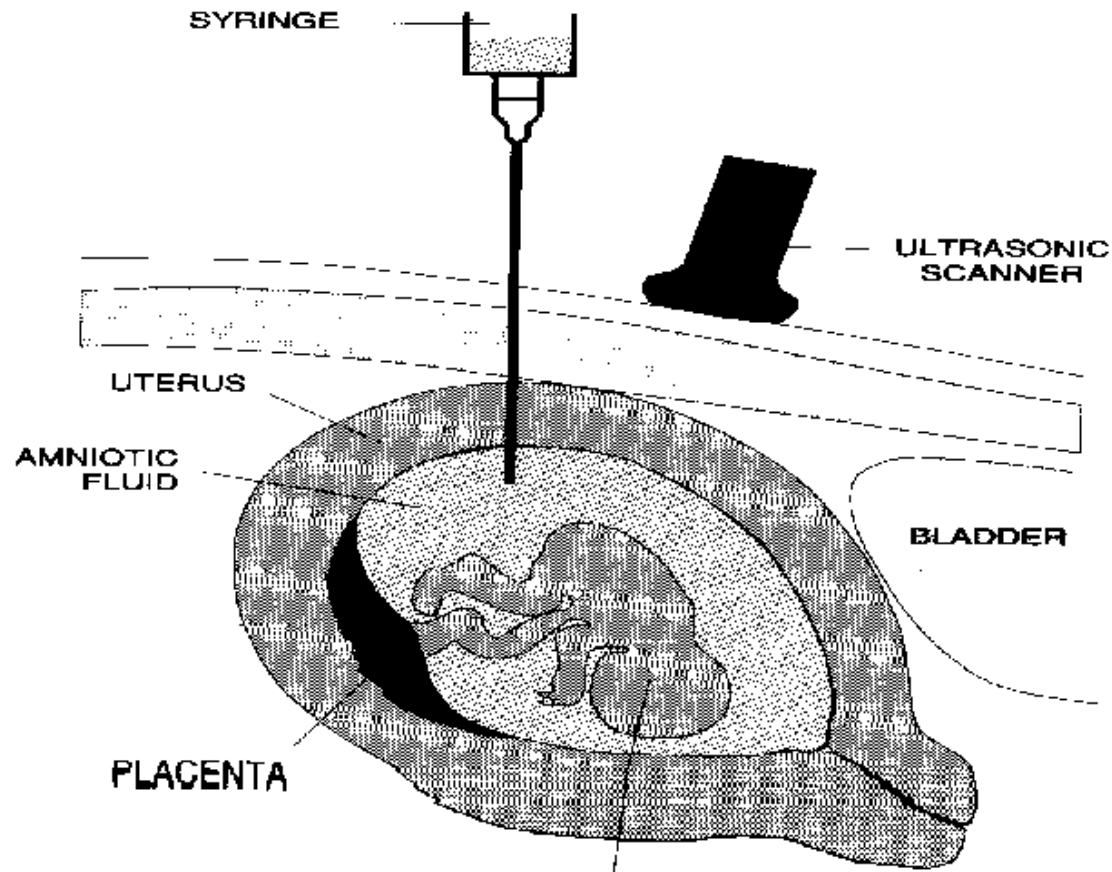
- Rh faktor plodu
- Pohlaví plodu
- Možnost detekce mutace paternálního původu
- Nejčastější trisomie - ?? - zatím ne v ČR
- Cca 9 ml krve matky v 10.-16 týdnu těhotenství
- Výsledek do několika dní

# Volná fetální DNA

- volná fetální DNA rozptýlená v plazmě matky
- v krvi matky byla objevena v roce 1997
- koncentrace se postupně zvyšuje
  - I. trimestr do 3 %
  - III. trimestr až 6 %
- fetální DNA po porodu rychle mizí z cirkulace
  - po císařském řezu za 4 - 30 min.
  - po vaginálním porodu za 10 - 100 hodin

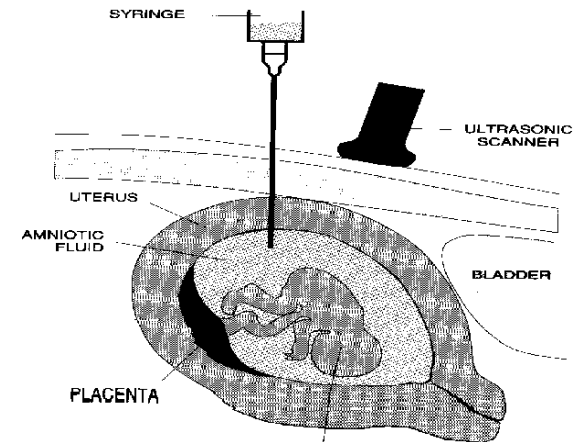


# Invazivní postupy



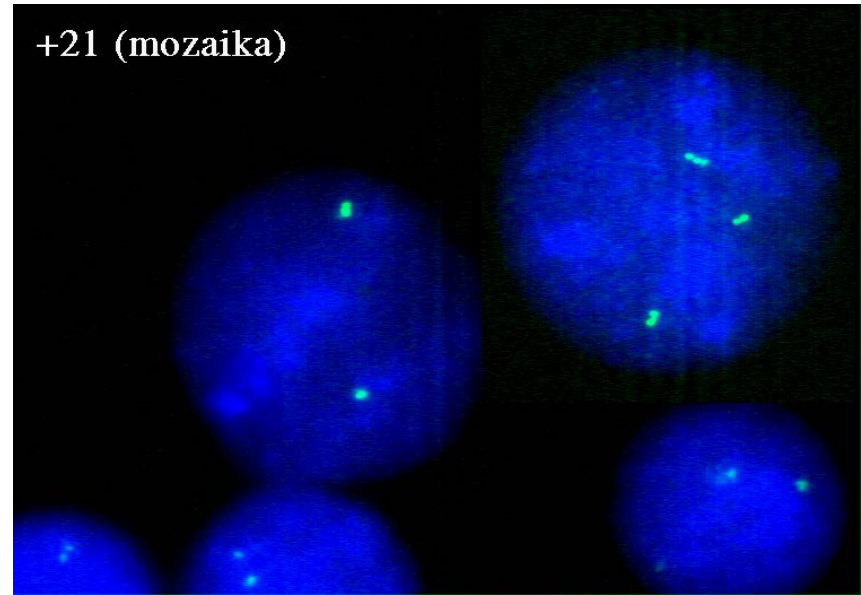
# Invazivní postupy

- **CVS** - odběr choriových klků (11.-14.t.g.)
- Výsledek karyotypu plodu za cca 5-20 dní
- **AMC** - odběr plodové vody (15.-18.t.g.)
- Výsledek karyotypu plodu za cca 20 dní
- **Kordocenteza** - odběr fetální krve z pupečníku (po 20.t.g.)
- Výsledek karyotypu plodu za cc
- **Placentocenteza**



# Cílená invazivní i neinvazivní prenatální diagnostika

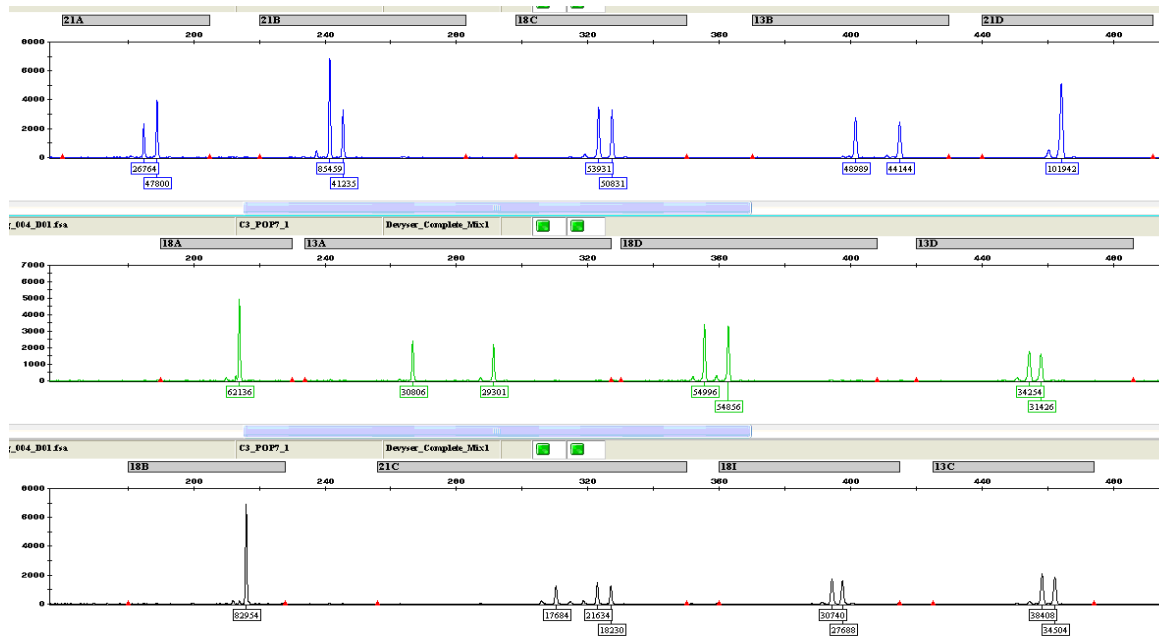
- Vyšetření karyotypu plodu
- Vyšetření mikródelecí
- DNA analýza monogenně podmíněných onemocnění



# Indikace k odběru plodové vody resp. k invazivní prenat. 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) 38 let, součet věku partnerů nad 70-75 let, věk otce - nové mutace ?? (Achondropalsie, NF)
- ??? IVF/ICSI...

# Prenatální QF PCR Výsledek za 24 hodin



# Prenatální vyšetření metodou QF PCR

- Vyšetření nejčastějších početních změn chromosomů 13, 18, 21, X a Y (event. 15,16,22 - především pro vyšetření potracených plodů pokud se nezdaří vyšetření karyotypu)
- Výsledek za 24-48 hodin
- Indikace: časová tíseň, žádost pacientky
- Obvykle pro samoplátce
- Neúspěšná kultivace
- Potracené plody

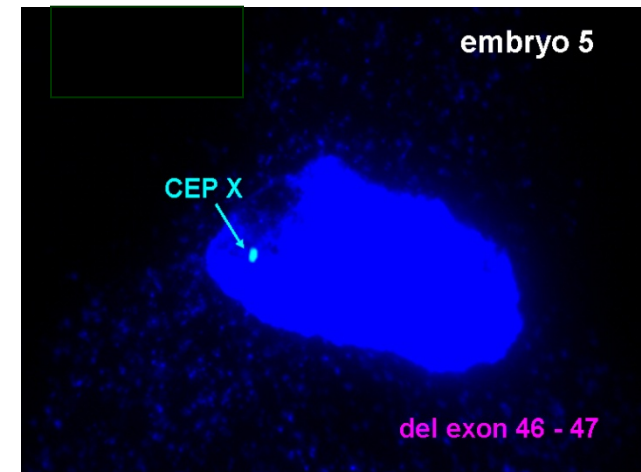
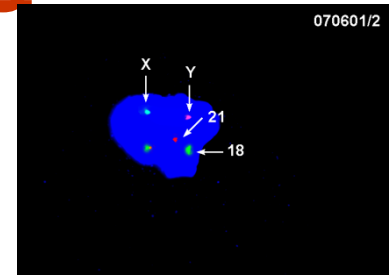


# Prenatální dg. monogenně podmíněných onemocnění

- Cílené vyšetření
- Nutné cílené předvyšetření rodiny
- Náhodně většinou jen při UZ susp. patologii - např. CF, achondroplasiae..

# Preimplantační genetická diagnostika (PGD)

- Preimplantační genetický screening
- nejčastějších aneuploidie
- Preimplantační genetická diagnostika
- vrozené chromosomové aberace např. u nositelů balancovaných translokací
- DNA analýza monogenních onemocnění



# Preimplantační genetická diagnostika PGD

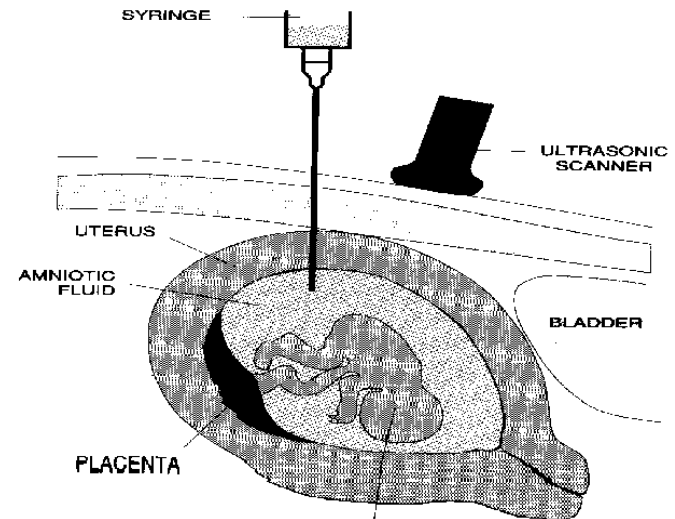
- Jedná se o časnou prenatální diagnostiku, která je vázaná na techniky umělého oplodnění.
- PGD je metoda umožňující genetickým vyšetřením jedné nebo dvou buněk (blastomer) nebo buněk trofoblastu odebraných z vyvíjejícího se embrya odhalit genetické abnormality budoucího plodu. K transferu do dělohy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

# PGD

- alternativa k prenatální diagnostice
- alternativní prevence potratů indikovaných po amniocentéze
- preventivní a cílená diagnostika dané geneticky dědičné nemoci
- selekce embryí pro IVF u párů s rizikem genetické choroby

# 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
- Zahrnuje genetické vyšetření embryí po IVF ve snaze o identifikaci normálních embryí (ve vztahu k uvedené genetické anomálii) vhodných k transferu

# PGD pacienti

- Ověření plánované genetické analýzy před zahájením hormonální stimulace - vývoj specifického „designu“ pro každý pár - při PGD pro monogenně dědičná onemocnění nebo strukturní chromosomové aberace
- Reprodukční poradenství, případně doplňující vyšetření

# Intracytoplasmatická injekce spermie do vajíčka - ICSI

- **Není nezbytné pro screening aneuploidií metodou FISH**
- **Doporučené pro všechny postupy s diagnostikou metodami s DNA analýzou (PCR, CGH, DNA microarray..)**

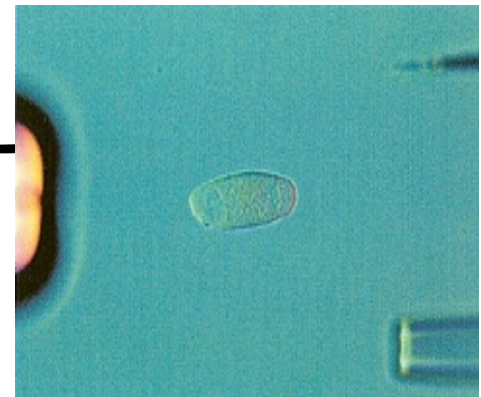


# Výhody PGD

- časná detekce genetických vad
- zvýšení pravděpodobnosti úspěšného transferu a tím i úspěšné gravidity
- snížení rizika spontánního potratu výběrem embrya bez chromosomové aberace
- 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
- větší riziko diagnostického omylu
- **embryo je cytogeneticky nestabilní** - případného mozaicismu
- etické hledisko
- náročnost na tým, pracoviště a správnou praxi



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

- Konzultace odborníků, kteří budou nadále pečovat o těhotnou ženu - UZ specialisté, gynekolog, porodník, psychologická podpora..
- Konzultace specialistů, kteří budou pečovat po porodu o novorozence s postižením
- Plánovaný porod na pracovišti se specializovanou péčí - kardiocentrum, dětská chirurgie, kardiologie....

# Prenatální terapie - pokud je možná

- Rh inkompatibilita - kontroly KO, transfuse
- Kortikoidy u congenitální adrenální hyperplasie ?
- Fetální terapie vývojových vad - urogenitálního traktu, srdeční vady...

# 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

# Etické a právní aspekty prenatální diagnostiky

- vyšetření dobrovolné
- vždy dle přání rodiny
- dle platných zákonů
- genetické poradenství
- nedirektivní přístup
- snaha o maximální informovanost rodiny

**Maximální podpora rodinám,  
bez ohledu na jejich  
rozhodování.**

# Doporučení Rady Evropy 1990

- genetická konzultace vždy
- vždy pro závažná postižení
- akreditovaná pracoviště
- konzultace nedirektivní
- participace obou partnerů



# Doporučení Rady Evropy 1990

- informovaný souhlas i pro rutinní metody
- informace dostatečná
- svoboda volby, bez závislosti na dalších administrativních postupech
- zákaz diskriminace
- důvěrnost informací