

Prevence vrozených vad z pohledu genetika

**MUDr. Vladimír Gregor,
RNDr. Jiří Horáček
odd. lékařské genetiky, Fakultní
Thomayerova nemocnice v Praze**

Genetické poradenství

- **Klinická genetika se zabývá diagnostikou dědičných chorob a stará se o jejich medicínské, klinické, sociální a psychologické aspekty.**
- **Stejně jako ve všech ostatních oblastech medicíny i v genetice je zásadní stanovit správnou diagnózu a poskytnout tu nejvhodnější péči, která musí zahrnovat informaci postiženému jedinci tak, aby porozuměl povaze a důsledkům onemocnění.**
- **Je-li však choroba dědičná, přistupuje další rozměr – potřeba informovat ostatní členy rodiny o jejím riziku a o možnostech, jak toto riziko mohou modifikovat.**
- **Specifickým znakem genetického poradenství jeho zaměření nejen na původního pacienta, ale také na další členy pacientovy rodiny, a to současné i budoucí.**

Indikace ke genetické konzultaci

- Genetické poradenství je však také nedílnou součástí screeningových programů, prenatálních vyšetření a diagnostických genetických vyšetření.
- Indikacemi pro doporučení ke genetické konzultaci mohou tedy být:
 - předchozí dítě s vrozenou vadou, s mentální retardací nebo s jiným typem dědičného onemocnění;
 - pacient se zvýšenou zátěží dědičného onemocnění v rodinné anamnéze;
 - konsanguinita partnerů; prenatální diagnostika u těhotné ženy z různých indikací;
 - chronické onemocnění ženy plánující graviditu ;
 - kontakt s teratogeny (škodlivinami) v okolním prostředí;

Průběh genetické konzultace

- Lékař – genetik zjišťuje podrobnou anamnézu, která zahrnuje rodinné a klinické informace,
- Nabízí genetické diagnostické vyšetření nebo prenatální diagnostiku v případě, že je indikována
- Nabízí další možnosti péče, vyšetření a léčby ke snížení rizika choroby.
- Lékař pacientům nedoporučuje jak se mají rozhodnout, ale poskytuje jim dostatek informací k jejich vlastnímu rozhodnutí.
- Tento přístup se nazývá nedirektivní genetické poradenství.

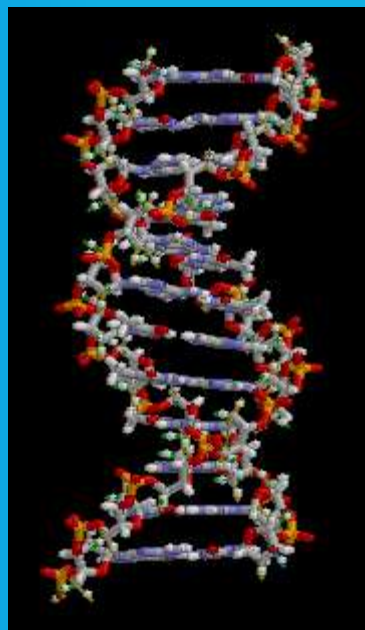
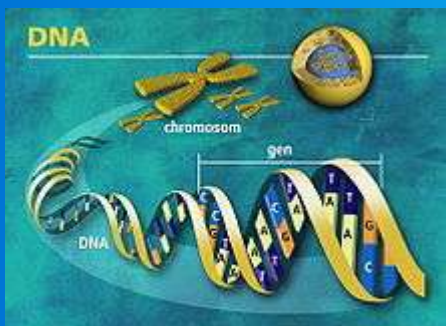
Prevence opakovaného výskytu choroby (vrozené vady) v rodině

- Lékař – genetik zjišťuje podrobnou anamnézu, která zahrnuje rodinné a klinické informace,
- Mnoho rodin vyhledává genetickou poradnu především proto, aby zjistili, jaké je riziko dědičné choroby nebo vrozené vady pro jejich děti a jaké jsou možnosti opakovanému výskytu zabránit.
- Prenatální diagnostika je jednou z možností, kterou můžeme těmto rodinám nabídnout, rozhodně to však není možnost jediná.

Prevence opakovaného výskytu choroby (vrozené vady) v rodině

- Mezi další možnosti, které genetické poradenství v prevenci výskytu dědičného onemocnění nebo vrozené vady patří různá genetická laboratorní vyšetření:
 - ✓ vyšetření karyotypu (analýza chromozomů),
 - ✓ molekulárně genetické vyšetření DNA.
- Genetickou konzultaci doporučujeme jak před provedením těchto testů, tak po nich, abychom konzultujícím pacientům pomohli informovaně se rozhodnout, že vyšetření podstoupí, a poté abychom jim pomohli výsledky pochopit a dále tyto informace využít.

- DNA (čili deoxyribonukleová kyselina, zřídka i DNK) je nukleová kyselina, která je nositelkou genetické informace všech organismů.
- DNA je tedy pro život nezbytnou látkou, která ve své struktuře kóduje a buňkám zadává jejich program a tím předurčuje vývoj a vlastnosti celého organismu.
- DNA je biologická makromolekula – dvoušrobovice - tvořená dvěma řetězci tzv. nukleotidů v obou vláknech.



Genetické poradenství

- Genetické poradenství tak pomáhá jednotlivci či rodině:
 - 1) Porozumět lékařským údajům včetně diagnózy, pravděpodobnému dalšímu vývoji a prognóze;
 - 2) Porozumět, jak dědičnost přispívá k postižení a jaké je riziko opakování (rekurence) onemocnění nebo vrozené vady pro něj a pro ostatní členy rodiny;
 - 3) Porozumět možnostem, jak řešit riziko rekurence;
 - 4) Vybrat způsob, jakým se bude situace řešit, s ohledem na to, aby jim nejvíce vyhovoval, z hlediska rizik, cílů rodiny a jejích etických náboženských priorit;

Genetické poradenství v souvislosti s prenatální diagnostikou

Rodičovský pár zvažující možnost prenatální diagnostiky potřebuje informace, které mu umožní porozumět jeho situaci a dát nebo odeprít souhlas tímto vyšetřením.

Úvodní genetická konzultace před zvažovaným prenatálním vyšetřením se obvykle zabývá:

- 1) Rizikem, že plod bude postižen;**
- 2) Podstatou a pravděpodobnými následky daného postižení;**
- 3) Potřebným časem, než může být výsledek vyšetření k dispozici;**
- 4) Možností výkon zopakovat, dojde-li k selhání vyšetření.**

Genetické poradenství v souvislosti s prenatální diagnostikou

Smyslem prenatální diagnostiky je zjistit, zda-li je plod postižen daným onemocněním nebo vrozenou vadou. Většina prenatálních vyšetření končí ujištěním, že plodu dané postižení nehrozí, je přesto nutné s rodiči probrat všechny možnosti výběru dalšího postupu v případě nalezení vrozené vady nebo dědičného onemocnění. Předčasné ukončení těhotenství je pouze jednou z těchto možností. Rodiče však musí být srozuměni s tím, že podstoupení vyšetření v žádném případě neznamená závazek ukončit těhotenství. U vrozených vad operabilních je úkolem vyšetření vyloučit možné sdružení s jinými vrozenými vadami nebo chromozomálními aberacemi.

Genetické poradenství v souvislosti s prenatální diagnostikou

Indikace pro invazivní prenatální diagnostiku

- 1) pozitivní biochemický screening
- 2) pozitivní ultrazvukový screening
- 3) vysoký věk matky – obvykle je za tuto považován věk 35 let v době porodu. Pouhá věková indikace se ale v současné době již 100% neuznává. Těhotným ženám se nabízí možnost podstoupit screeningové testy o možné invazivní prenatální diagnostice se rozhodnou až na podkladě těchto výsledků;
- 4) předchozí těhotenství s plodem či dítětem s chromozomální odchylkou či přítomnost strukturální chromozomální vady u jednoho z rodičů či v rodině

Genetické poradenství v souvislosti s prenatální diagnostikou

Cílem primárního screeningu je identifikace těhotenství s vyšším rizikem vrozené vady a poskytnutí cílené prenatální diagnostiky.

Screeningová vyšetření sice nedokáží určit, zda-li je plod skutečně postižen, ale pomohou identifikovat těhotné se zvýšeným rizikem.

Genetické poradenství v souvislosti s prenatální diagnostikou

Screening by měl splňovat určitá kritéria:

test musí mít vysokou senzitivitu (citlivost);

1) test musí být jednoduchý a snadno proveditelný;

2) screeningový test musí být ekonomicky únosný pro veřejný zdravotnický systém, má-li být dostupný všem pacientkám;

3) screeningový test musí být nezatěžující matku a plod.

4) Výsledky screeningů v prenatální diagnostice nás informují, zda-li je či není u těhotné zvýšené riziko vrozené vady. U pozitivního screeningu je těhotné ženě nabídnuta možnost genetické konzultace a následně je klinickým genetikem nabídnuta možnost dalších, již cílených diagnostických vyšetření.

Genetické poradenství v souvislosti s prenatální diagnostikou

V současné době neexistuje žádný universální screeningový test, který by schopen odhalit všechny druhy možného postižení plodu. Proto v praxi využíváme řady různých screeningů, které se navzájem doplňují.

Mezi tyto screeniny v současné době patří:

kombinovaný screening I.trimestru (biochemické + ultrazvukové markery) - výběr těhotenství se zvýšeným rizikem chromozomálních odchylek;

biochemický screening II.trimestru - výběr těhotenství se zvýšeným rizikem chromozomálních odchylek

ultrazvukový screening II.trimestru – k diagnostice různých tvarových a strukturálních vrozených vad

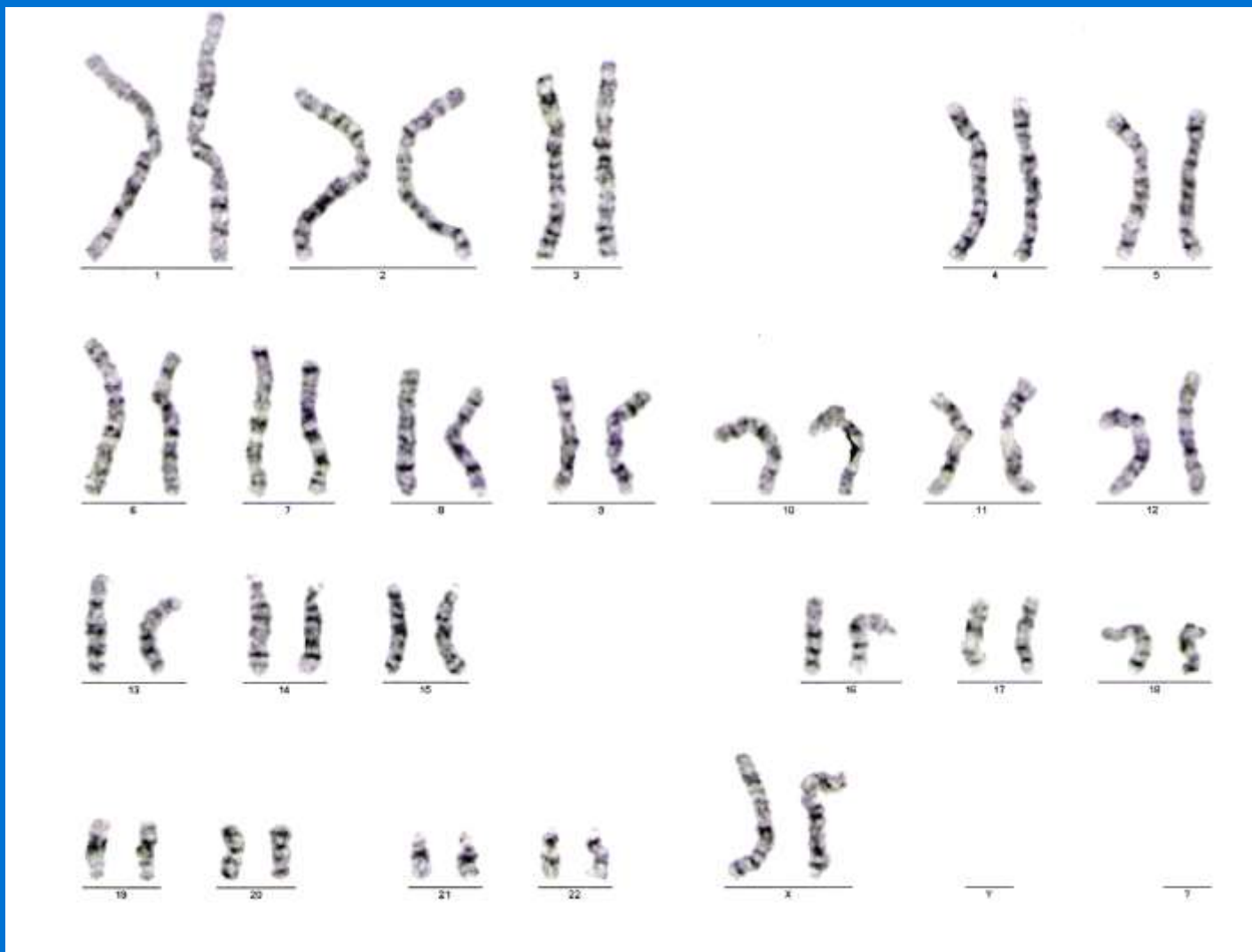
Genetické poradenství v souvislosti s invazivní prenatální diagnostikou

Invazivní prenatální diagnostika je metoda, která slouží k tomu, aby získala vzorek tkáně, z kterého se provádějí další vyšetření.

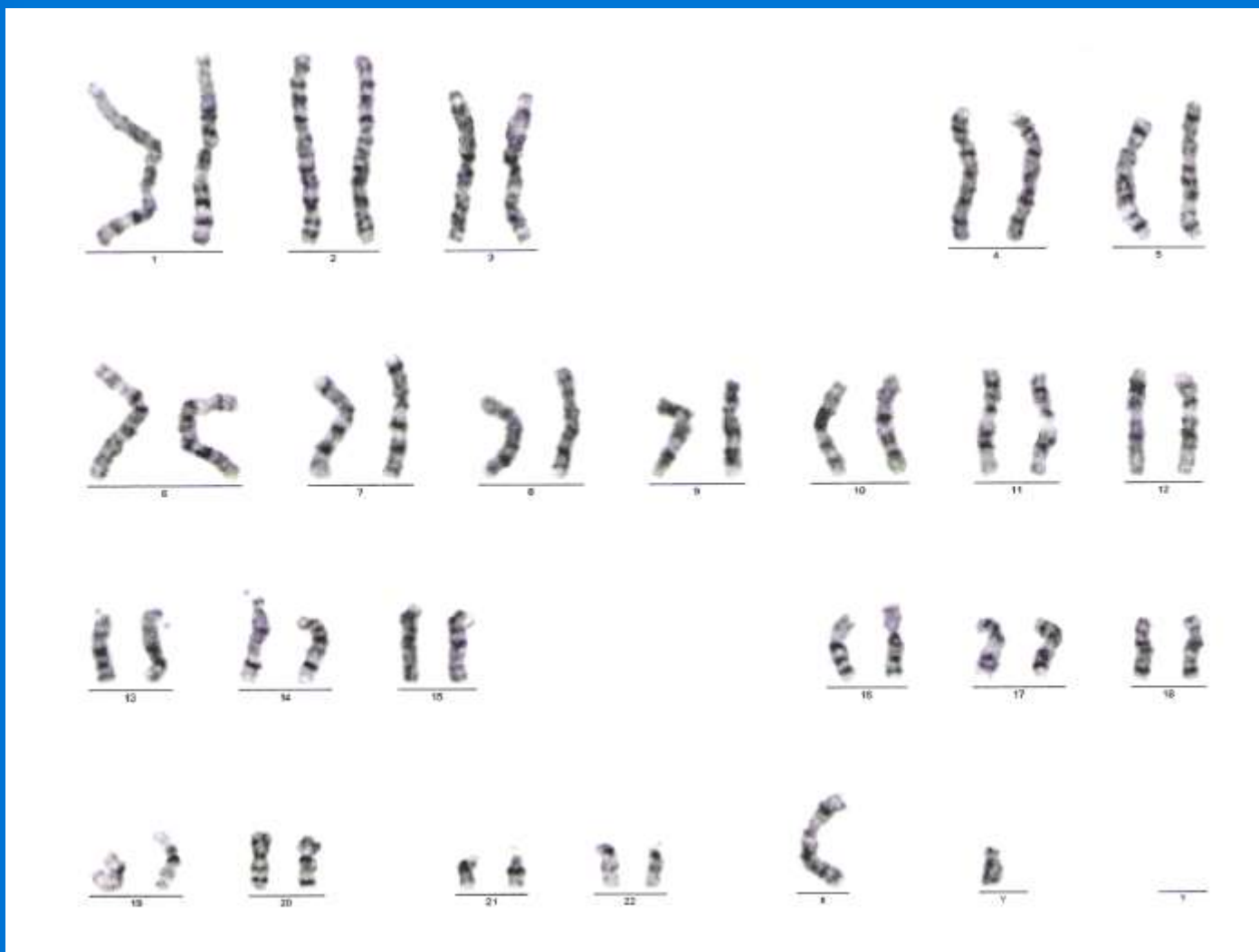
Hlavním vyšetřením je tak zvané stanovení karyotypu plodu (=počet a základní struktura chromozomů; genetická výbava plodu).

Invazivní prenatální diagnostika využívá různých typů vyšetření, které se od sebe liší jednak způsobem provedení a typem získaného vzorku, jednak časovým zařazením provedení odběru v průběhu gravidity.

Normální lidský karyotyp - žena



Normální lidský karyotyp - muž



Odběr choriových klků

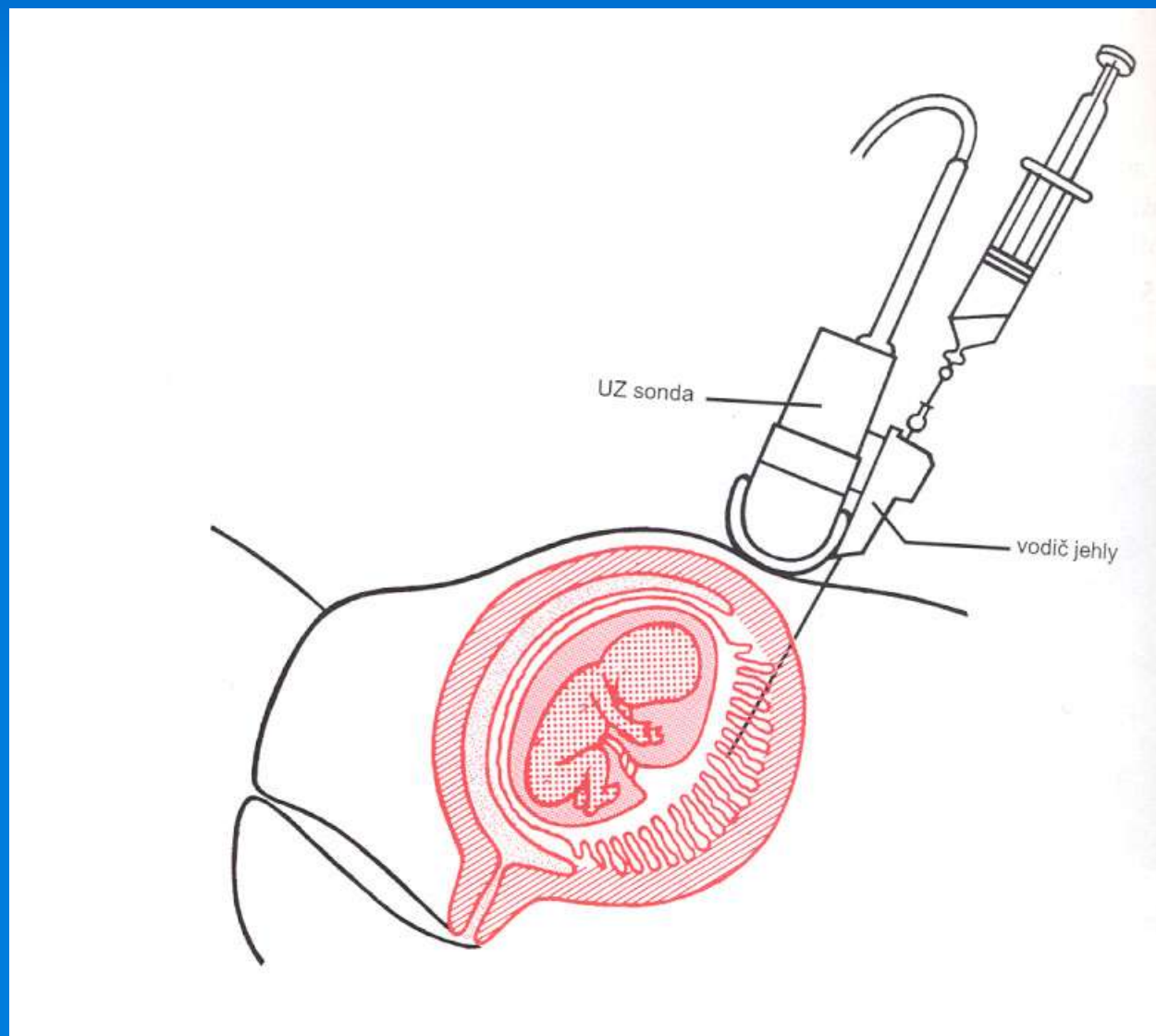
Odběr choriových klků (=CVS–chorion villus sampling) je časnou metodou invazivní prenatální diagnostiky.

CVS zahrnuje bipsii (=odběr) vilózní tkáně choria (plodových obalů), které může být provedeno buď transabdominálně (=přes stěnu břišní).

Obvykle je toto vyšetření prováděno mezi 10. až 12.týdnem těhotenství.

Získaný vzorek tkáně se využívá ke stanovení tak zvaného karyotypu plodu – což je určení počtu a základní struktury chromozomů.

Odběr choriových klků



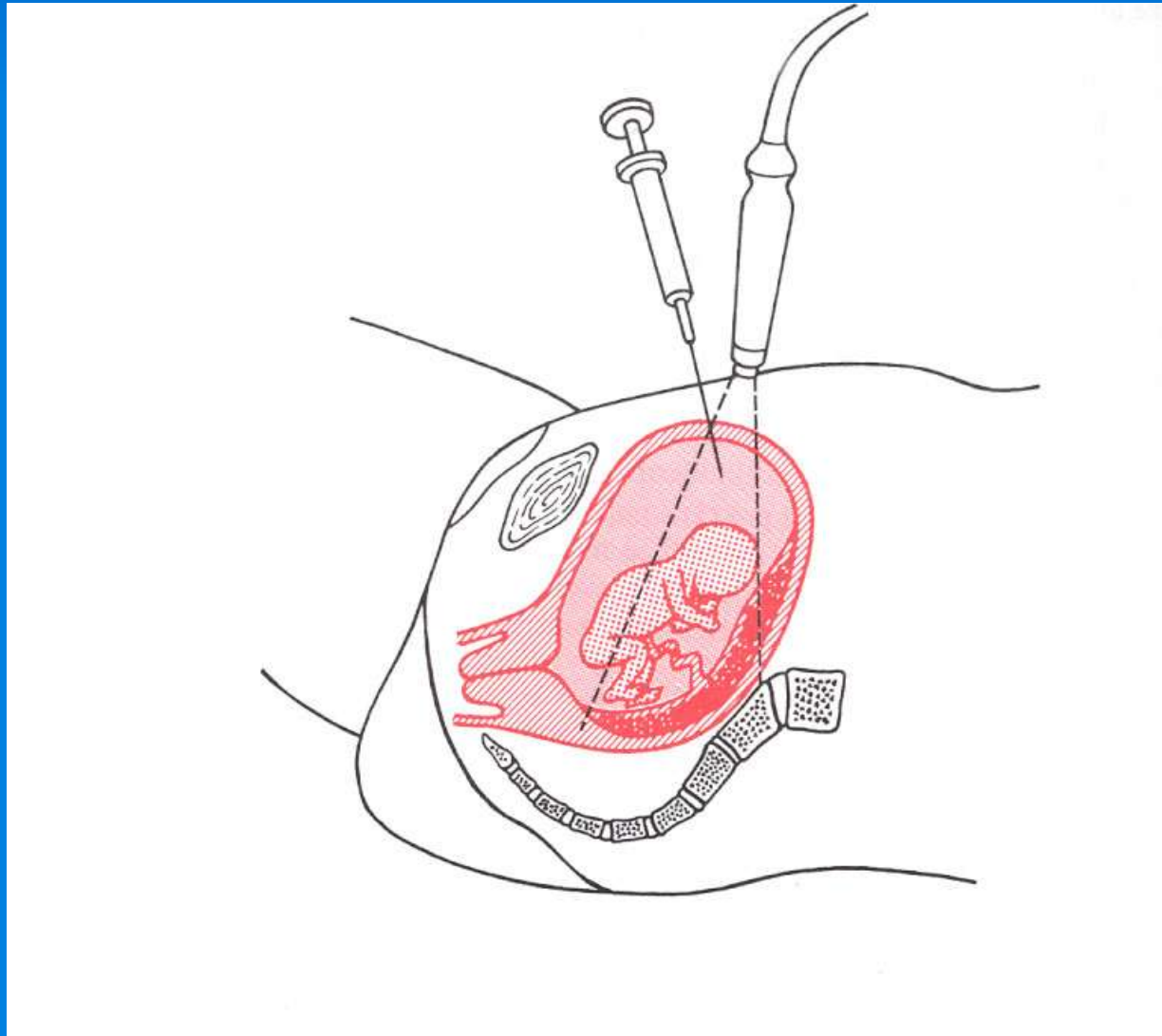
Odběr plodové vody

Amniocentéza neboli odběr plodové vody (=AMC) je výkon, při němž je jehlou přes stěnu břišní odebrán vzorek plodové vody.

Plodová voda obsahuje buňky pocházející z plodu. Tyto buňky se v dalším průběhu vyšetření kultivují (zmnožují) a dále se z tohoto vzorku, podobně jako při vyšetření CVS provádí vyšetření karyotypu – určení počtu a základní struktury chromozomů.

Vlastní vyšetření se provádí za ultrazvukové kontroly, zhruba od 16.týdne těhotenství.

Odběr plodové vody



Odběr krve z pupečníku plodu

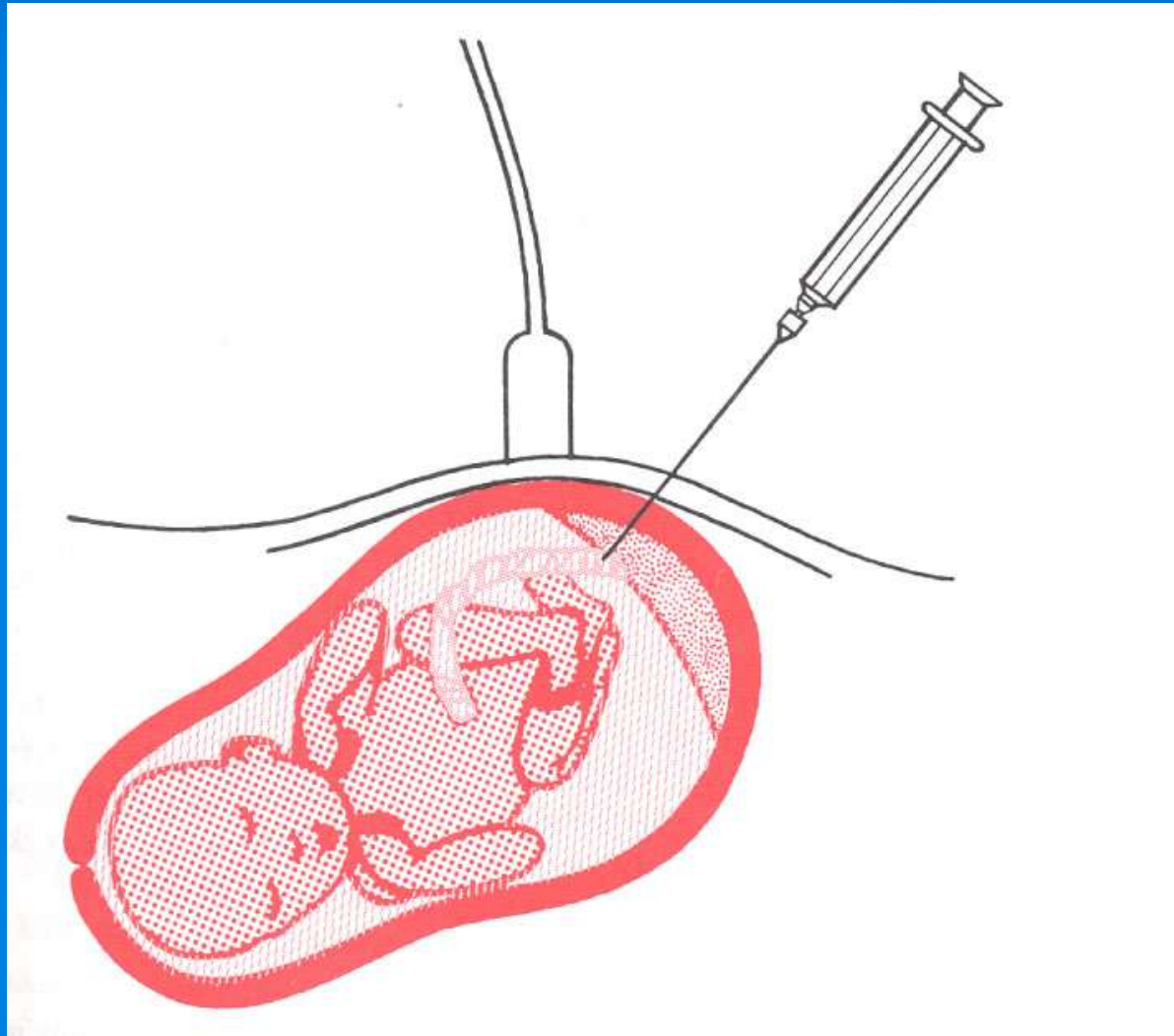
Kordocentéza neboli punkce pupečníku (=odběr fetální krve při napíchnutí pupečnickové cévy) je jednou z dalších metod invazivní prenatální diagnostiky.

Na rozdíl od odběru choriových klků (CVS) a odběru plodové vody (AMC) vyžaduje kultivace fetálních buněk získaných z fetální krve jen několik dnů.

Obvykle je kordocentéza užívána jako následné vyšetření karyotypu, kdy například kultivace buněk získaných z plodové vody selhala nebo dala nejednoznačný výsledek.

Kordocentéza je většinou prováděna po 20.týdnu gravidity

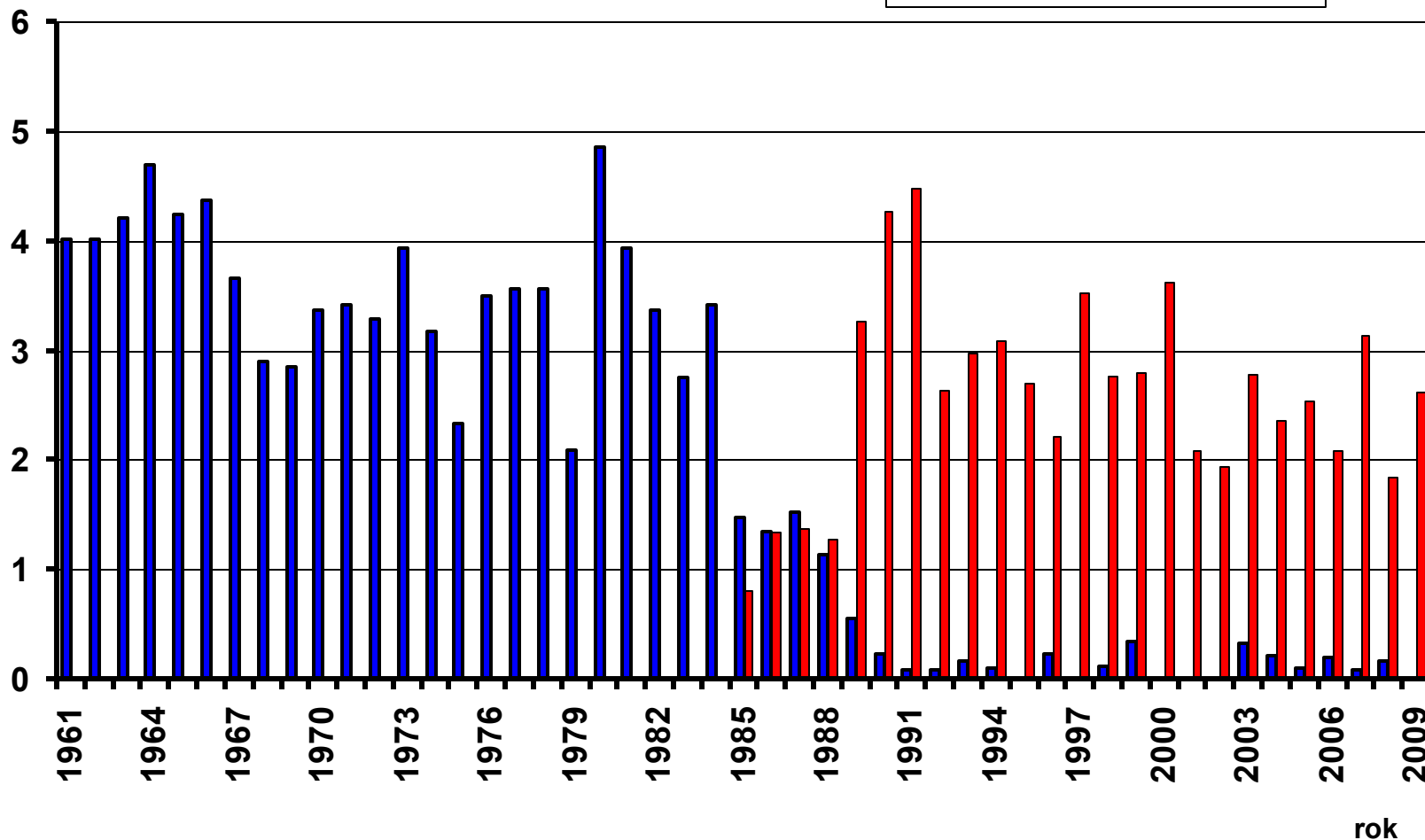
Odběr krve z pupečníku plodu



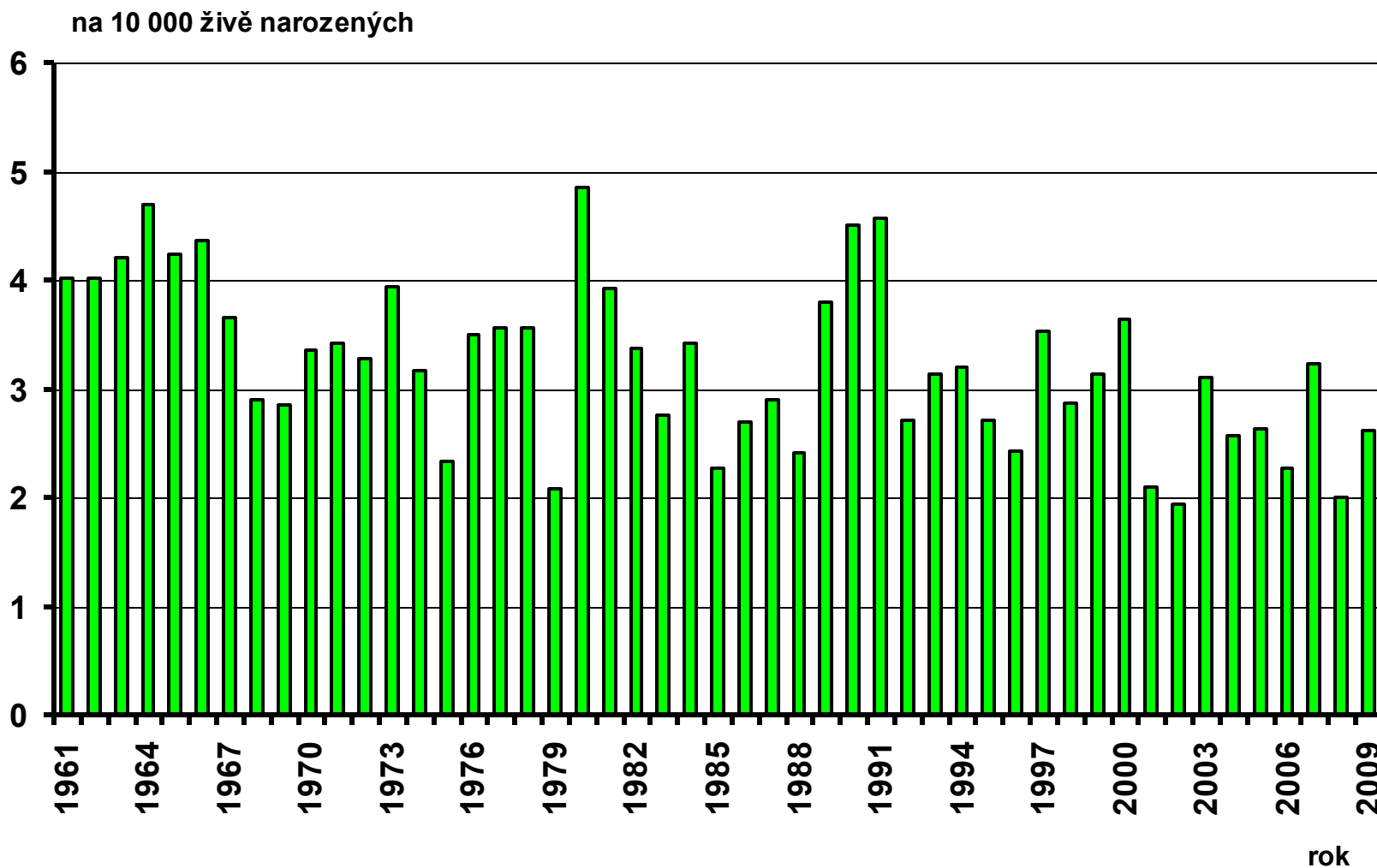
Incidence anencefalie v České republice v období

na 10 000 živě narozených

■ narození
■ prenatální diagnostika



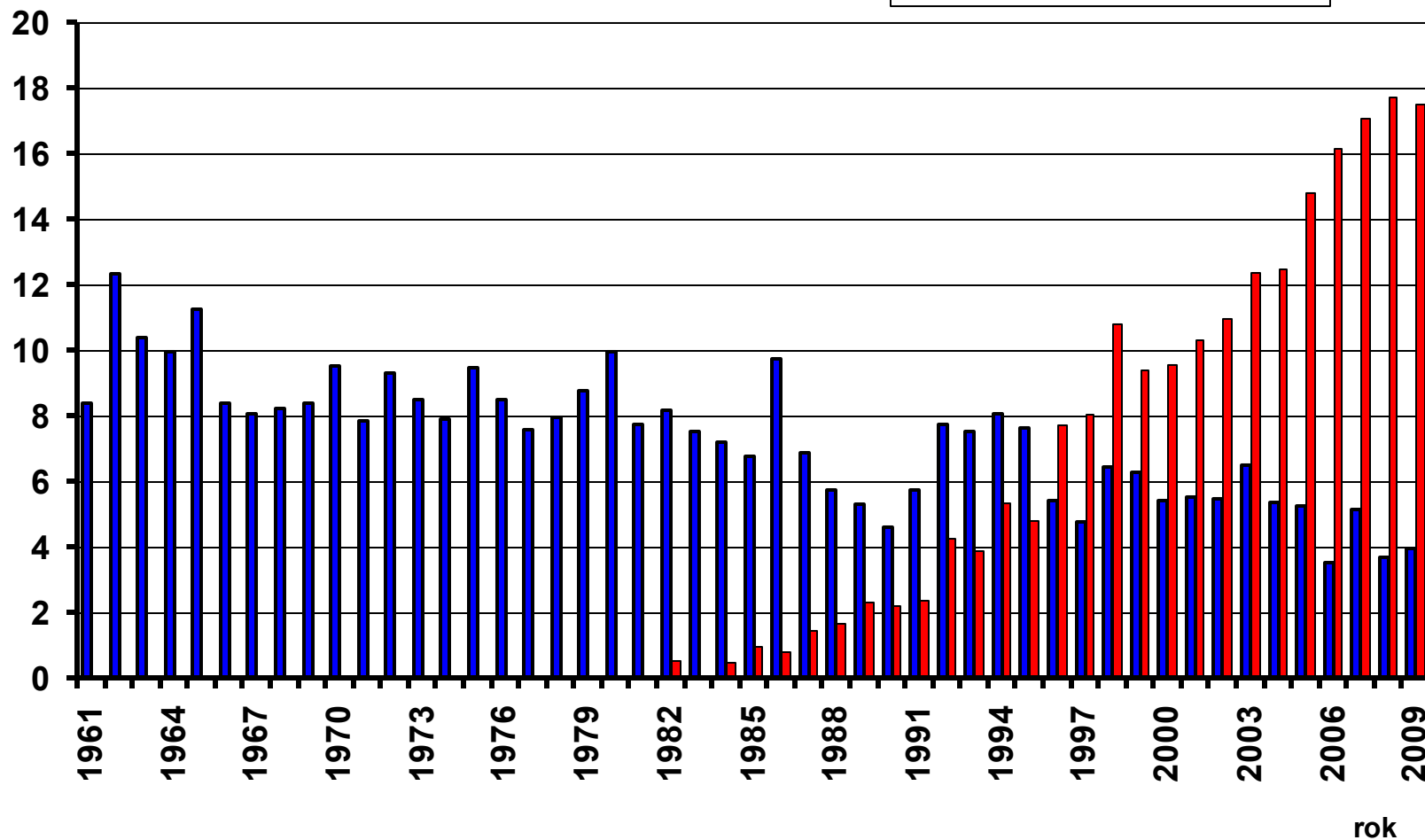
Incidence anencefalie v České republice v období



Incidence Downova syndromu v České republice

na 10 000 živě narozených

■ narození
■ prenatalní diagnostika



Incidence Downova syndromu v České republice

